UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1956 — N° 71

# Rôle des Staphylocoques pathogènes dans les Syndromes intestinaux de l'Adulte

## THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le vendredi 8 juin 1956*

PAR

**Madame Josette TOURNERIE**

*Diplômée de Médecine du Travail*
*Diplômée de Sérologie*
*Diplômée d'Hématologie*
*Ancienne Interne des Hôpitaux*
*Lauréate des Hôpitaux*

**Née à BORDEAUX (Gironde), le 21 décembre 1926**

**Examinateurs de la Thèse**

**MM. AUBERTIN**, professeur ..... *Président*
**PIÉCHAUD**, professeur .....
**MOUSTARDIER**, professeur .... *Juges.*
**LAVIGNOLLE**, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LESBATS
16, RUE JULES-GUESDE

1956

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1956 — N° 71

# Rôle des Staphylocoques pathogènes dans les Syndromes intestinaux de l'Adulte

## THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le vendredi 8 juin 1956*

PAR

**Madame Josette TOURNERIE**

*Diplômée de Médecine du Travail*
*Diplômée de Sérologie*
*Diplômée d'Hématologie*
*Ancienne Interne des Hôpitaux*
*Lauréate des Hôpitaux*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

**Née à BORDEAUX (Gironde), le 21 décembre 1926**

**Examinateurs de la Thèse**

**MM. AUBERTIN**, professeur ..... *Président*
**PIÉCHAUD**, professeur .....
**MOUSTARDIER**, professeur .... *Juges.*
**LAVIGNOLLE**, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LESBATS
16, RUE JULES-GUESDE

1956

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYENS HONORAIRES :** MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.
**DOYEN :** M. SIGALAS. — **ASSESSEUR :** M. TAYEAU.

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX.

## PROFESSEURS :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Clinique médicale | DE GRAILLY. BROUSTET. | Médecine expérimentale | SARIC. |
| Clinique chirurgicale | PAPIN. MASSE. | Clinique ophtalmologique | N... |
| Clinique d'accouchements | RIVIERE. | Clin. chir. infantile et orthop. | POUYANNE. |
| Clinique gynécologique | MAGENDIE. | Clin. méd. et des mal. infect. | AUBERTIN. |
| Anat. path. et microscopie clin. | N... | Chimie biologique et médicale. | TAYEAU |
| Anatomie | DUFOUR. | Physique médicale et pharmac. | PIFFAULT. |
| Anatomie générale et histologie | MAYER. | Méd. col. et Cl. des mal. exot. | BONNIN. |
| Hygiène et tuberculose | PIECHAUD. | Clin. des mal. cutan. et syph. | JOULIA. |
| Méd. légale et méd. du travail. | DERVILLEE. | Clin. des mal. des voies urin. | DARGET. |
| Electorad. et clin. d'élect. méd. | REBOUL. | Clin. des mal. nerv. et ment. | DELMAS-MARSALET |
| Chimie | MESNARD. | Clin. d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN. |
| Matière médicale | GOLSE. | Toxicologie et hygiène appliq. | CASTAGNOU. |
| Pharmacie | VITTE. | Clinique odonto-stomatologique. | DUBECQ. |
| Physiologie | FABRE. | Botanique et cryptogamie | GIRARD. |
| Clin. méd des mal. des enfants | FONTAN. | Thérapeutique | TRAISSAC. |
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS. | Hydrologie thérap. et Climatol. | DUBARRY |
| | | Carcinologie | LACHAPELE. |

## PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie).

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. MAHON (Obstétrique). — PAUTRIZEL (Parasitologie)
Mlle ROUGIER (Physiologie). — M. MOUSTARDIER (Bactériologie). — M. CAZAUX (Pharmacie) 3e section.

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Anatomie pathologique | LEGER. | Pharmacie (1re Section) | R. GOLSE. ROMAIN. |
| Anatomie | RIGAUD. CABANIE. | Pharmacie (2e Section) | MASQUELIER. |
| Biochimie médicale | NEUZIL. | Pharmacie (3e Section) | QUILICHINI. |
| Pathologie expérimentale | FAURE. | | CAZAUX. |
| Physique médicale | DUHAMEL. | | |

## CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCE AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie).

## AGREGES EN EXERCICE :

| | MM | | MM |
|---|---|---|---|
| Médecine générale | BERGOUIGNAN LENG-LEVY. MORETTI. LAVIGNOLLE MARTIN-DUPONT. DAVID-CHAUSSE. J. RIVIERE. | Obstétrique | CHASTRUSSE. FAUGERE. |
| | | Ophtalmologie | JESSIERE. CORCELLE. |
| | | Oto-rhino-laryngologie | DESPONS. |
| | | Dermatologie et syphiligraphie. | LE COULANT. |
| | | Pédiatrie et puériculture | VERGER. |
| Chirurgie générale | LAUMONIER. CHAVANNAZ. VILLAR. TINGAUD. DEPAULIS DARMAILLACQ. | Méd. légale et méd. du travail. | L'EPEE. |
| | | Electro-radiologie | LACHAPELE. |
| | | Odonto-stomatologie | BENOIT. |
| | | Urologie | LANGE. |
| | | Neurologie et psychiatrie | BLANC. |
| | | Pneumo-phtisiologie | FREOUR. |

## COURS COMPLEMENTAIRES :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Médecine opératoire | LAUMONIER | Zoologie pharmaceutique | BAILENGER. |
| Accouchements | CHASTRUSSE. FAUGERE. | Physiologie | BENELLI. |
| Puériculture | VERGER. PERY. | Toxicologie et Hygiène | Mlle LARCEBEAU |
| | | Phytopharmacie | CORTESI |
| Législation pharmaceutique | COUSTOU. | Droit médical international | AUBY. |
| Cryptogamie | LAUBIE. | Médecine légale | L'EPEE. |
| Obstétricie sociale | MAHON. | Séméiologie médicale | LAVIGNOLLE |
| Organographie et physiol. végét. | TEMPERE. | Séméiologie chirurgicale | DEPAULIS. |
| Chimie biologique analytique | MARQUEVIELLE | Embryologie | STOLL. |
| Chimie analytique | BABIN. | Pathologie médicale | BERGOUIGNAN. LEVY. MORETTI. DAVID-CHAUSSE. RIVIERE. MARTIN-DUPONT. |
| Pathologie chirurgicale | VILLAR. CHAVANNAZ. TINGAUD. LAPORTE. DARMAILLACQ. | | |

*Le Secrétaire principal de la Faculté :* GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considerées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

A MES PARENTS

---

A MON MARI

---

A MES FILLES : Dominique et Catherine

---

A MES BEAUX-PARENTS

---

A MA SŒUR ET MON BEAU-FRERE

---

A TOUTE MA FAMILLE

---

A MES AMIS

---

A MON ONCLE

Le Docteur E. SOUBIROU

En témoignage d'affection et de reconnaissance pour les conseils qu'il nous a toujours prodigués.

---

Au Docteur Ch. DULONG DE ROSNAY

*Médecin Biologiste des Hôpitaux.*

Qui nous a inspiré le sujet de notre thèse et nous a toujours guidé avec beaucoup de bienveillance.

---

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

*Externat*

1er semestre 1949 : M. le Professeur DE GRAILLY.
2e semestre 1949 : M. le Professeur BONNIN.
1er semestre 1950 : M. le Professeur PAPIN.
2e semestre 1950 : M. le Docteur MASSIERE.
1er semestre 1951 : M. le Professeur DAMADE (*in memoriam*).
2e semestre 1951 : M. le Professeur BROUSTET.

*Internat*

1er semestre 1952 : M. le Professeur DE GRAILLY.
2e semestre 1952 : M. le Docteur SERVANTIE.
1er semestre 1953 : M. le Docteur COURBIN.
2e semestre 1953 : M. le Docteur COURBIN (*in memoriam*).
1er semestre 1954 : M. le Docteur SERVANTIE.
2e semestre 1954 : M. le Professeur CREYX.
1er semestre 1955 : M. le Professeur AUBERTIN.
2e semestre 1955 : M. le Docteur SERVANTIE.

## A NOTRE JURY DE THESE

### Monsieur le Docteur A. LAVIGNOLLE

*Agrégé de Médecine Générale,*
*Médecin des Hôpitaux.*

En remerciement pour l'intérêt et la sympathie qu'il nous a témoignés, en toutes circonstances.

---

### Monsieur le Professeur G. MOUSTARDIER

*Médecin des Hôpitaux Coloniaux,*
*Chevalier de la Légion d'Honneur,*
*Médaille de la Résistance Française,*
*Médaille de la France Libre,*
*Chevalier du Mérite Maritime,*
*Médaille des Epidémies,*
*Officier d'Académie.*

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous aider de ses conseils. Nous lui exprimons ici toute notre reconnaissance.

---

### Monsieur le Professeur F. PIECHAUD

*Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Tuberculose,*
*Médecin des Hôpitaux,*
*Officier de la Légion d'Honneur,*
*Officier de l'Ordre de la Santé Publique,*
*Croix de Guerre,*
*Médaille des Epidémies,*
*Officier de l'Instruction Publique,*
*Fellow in the American College of the Chest Physicians.*

---

## A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur E. AUBERTIN

*Professeur de Clinique Médicale et des Maladies Infectieuses,*
*Médecin des Hôpitaux,*
*Chevalier de la Légion d'Honneur,*
*Croix de Guerre* 1914-1918,
*Officier de l'Instruction Publique,*
*Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique.*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre profonde gratitude pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son Service où nous avons effectué une grande partie de ce travail.

## AVANT-PROPOS

Qu'il nous soit permis, avant de commencer ce travail, de remercier M. le Docteur L. SERVANTIE, Chef du Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André, qui a bien voulu mettre à notre disposition son laboratoire et le matériel nécessaire à notre expérimentation. Il nous a constamment prodigué ses conseils au cours des stages effectués dans son Service et nous lui en sommes très reconnaissant.

Notre gratitude va également à tous ceux qui nous ont apporté leur aide dans la réalisation pratique de notre étude :

— Le Docteur JAUBERT, Chef de Laboratoire de la clinique obstétricale de l'Hôpital Pellegrin, qui a bien voulu nous céder les grenouilles nécessaires à nos expériences.

— Mlle DARRIEUTORT, et tout le personnel du Laboratoire de l'Hôpital Saint-André, qui ont facilité notre travail au cours de nos recherches bactériologiques.

Nous les en remercions ici, bien sincèrement.

# INTRODUCTION

La mise en évidence des staphylocoques par coproculture, s'est heurtée pendant longtemps à des difficultés techniques du fait de la richesse et de la variété des germes contenus dans les matières fécales.

Avec CHAPMAN, la réalisation d'un milieu de culture assez sélectif a permis de mieux isoler ces staphylocoques et de différencier les souches saprophytes et pathogènes.

Des tentatives d'isolement de ce germe étaient déjà faites assez systématiquement au cours des toxi-infections alimentaires, en même temps dans les selles, dans l'aliment responsable et dans le liquide gastrique.

Mais surtout, c'est l'apparition de complications intestinales dans les traitements par les antibiotiques qui a donné à cette recherche un regain d'actualité. De nombreux auteurs, en particulier DI CAPRIO et RANTZ [35] en 1950, CARRÈRE et ROUX [14] en 1951, JACKSON [62] aux Etats-Unis en 1952 et JANBON [63] en France la même année, ont constaté la présence du staphylocoque dans la plupart des selles examinées.

En dehors de ces cas particuliers, depuis que des coproculture sont assez fréquemment demandées au Laboratoire, on s'est aperçu que les staphylocoques ayant les critères bactériologiques de pathogénicité n'étaient pas rares dans les matières fécales. On peut alors se demander si ce germe n'est pas responsable aussi de certaines diarrhées d'évolution chronique ou subaiguë très différentes de celles observées au cours des toxi-infections alimentaires et des accidents post-mycothérapiques.

Faut-il en conclure qu'il est le responsable du syndrome intestinal qui a motivé la coproculture ? ou, au contraire,

la présence de ce germe dans les selles est-elle un fait banal et en rencontre-t-on chez des sujets bien portants ou présentant une affection autre qu'intestinale ?

Enfin, troisième éventualité, s'il est vrai que l'on puisse trouver ce germe dans les selles d'individus bien portants, cela n'exclut peut-être pas qu'il puisse dans certains cas déterminer des diarrhées.

C'est pour essayer de répondre à ces questions que nous avons commencé ce travail.

Nous avons pris des selles chez des malades hospitalisés pour des affections diverses, autres que digestives, et chez des malades porteurs d'un syndrome diarrhéique, et nous avons cherché à savoir si elles contenaient des staphylocoques.

Chaque fois que nous en avons trouvé, nous avons gardé la souche et pratiqué sur elle différents tests, de façon à savoir si elle était ou non pathogène, estimant que, seules, ces dernières peuvent en règle générale être considérées comme responsables de manifestations cliniques.

En second lieu, nous avons étudié quelques-unes de ces souches, pathogènes ou non, du point de vue de leur pouvoir entéro-toxique. Nous voulions ainsi rechercher si l'entéro-toxine pouvait être mise en cause dans les diarrhées comme elle l'est dans les toxi-infections alimentaires, et si, par conséquent, un staphylocoque pouvait être toléré sans inconvénient pourvu qu'il ne soit pas entérotoxique

Nos souches ainsi testées, nous avons pu, comparant nos résultats aux données cliniques, faire des statistiques sur le pourcentage d'individus ayant des staphylocoques dans les selles, d'abord d'une façon générale, ensuite selon qu'ils étaient ou non entéritiques et enfin, en fonction du pouvoir entérotoxique.

Nous avons alors repris nos observations pour essayer d'en tirer quelques conclusions et nous nous sommes demandé si certaines conditions particulières dues au

terrain, au germe lui-même ou à ceux auxquels il est parfois associé, n'entraîneraient pas le déclenchement de manifestations cliniques pathologiques.

Enfin, pensant qu'il existe tout de même des diarrhées à staphylocoques en dehors des toxi-infections alimentaires et des accidents postmycothérapiques, nous nous sommes demandé quelle attitude thérapeutique il fallait adopter.

Il nous a paru logique de suivre ces différentes étapes dans notre plan. C'est ainsi que nous étudierons :

I. — Détermination du pouvoir pathogène des staphylocoques :
  — Les différentes techniques ;
  — Leur valeur ;
  — Nos résultats.

II. — Sensibilité aux antibiotiques des souches isolées :
  — Technique ;
  — Nos résultats ;
  — Résultats dans la littérature et évolution de la sensibilité du staphylocoque.

III. — Détermination de l'entérotoxine staphylococcique.

IV. — Etude statistique des staphylocoques pathogènes isolés des coprocultures :
  — Statistique des différents auteurs :
    — chez l'enfant,
    — chez l'adulte ;
  — Nos résultats.

V. — Rôle des staphylocoques isolés dans les syndromes diarrhéiques.

CHAPITRE PREMIER

## DETERMINATION DU POUVOIR PATHOGENE

Pour pouvoir rendre le staphylocoque responsable de syndromes diarrhéiques, il faut au moins avoir affaire à un staphylocoque pathogène et non à un saprophyte ; ceci est vrai d'une façon générale, mais il peut y avoir des exceptions et nous reparlerons, plus loin, des staphylocoques n'ayant pas les critères bactériologiques de pathogénicité qui pourraient fabriquer une entérotoxine génératrice de troubles intestinaux ou des staphylocoques saprophytes qui, en association avec d'autres germes, pourraient devenir pathogènes.

Mais, dans la majorité des cas, il ne peut être tenu compte de la présence de staphylocoques saprophytes, qui est de constatation banale.

Il y a toute une série de tests maintenant classiques que l'on peut effectuer dans le but de déterminer ce pouvoir pathogène. Ils ont été étudiés par de nombreux auteurs, en particulier : Chapman [19] en 1938, Kourilsky, Mercier et Pillet [73] en 1949 et à nouveau codifiés par Richou [101] en 1953. Tous ces auteurs estiment qu'il n'est pas nécessaire de les pratiquer tous, mais que quelques-uns, associés, donnent une certitude suffisante sur le pouvoir pathogène d'un staphylocoque.

Nous verrons, en premier lieu, la technique de ces tests et les résultats qu'ils nous ont donnés, et, en second lieu, la valeur à accorder à chacun d'eux.

### A. - Etude des différents tests.

**1° La pigmentation :**

On a cru pendant longtemps que seuls les staphylocoques dorés et quelques staphylocoques citrins étaient pathogènes.

En fait, certains staphylocoques blancs peuvent aussi être pathogènes et certains staphylocoques dorés saprophytes (Richou). Pour Chapman, 13 % des souches non pigmentées sont pathogènes.

La pigmentation ne constitue donc qu'un signe de présomption en faveur du pouvoir pathogène.

L'étude peut en être faite dans des conditions spéciales, en particulier sur la pomme de terre, mais en fait, la pigmentation est très visible sur gélose ordinaire ou gélose de Chapman.

Notre étude fut faite sur 80 couches dont 28 se révélèrent par la suite pathogènes et 52 non pathogènes.

La répartition s'établit comme suit :

— 22 staphylocoques dorés, tous pathogènes ;

— 37 staphylocoques blancs, dont 2 pathogènes ;

— 21 staphylocoques citrins, dont 4 pathogènes.

**2° Fermentation de la mannite :**

Elle serait caractéristique des seuls staphylocoques pathogènes. En fait, certains staphylocoques, non pathogènes peuvent la fermenter mais ils ne sont pas très nombreux et ce test permet l'élimination d'une grande partie des staphylocoques saprophytes.

Pour l'étudier, on peut ensemencer un tube contenant : 10 cm³ d'eau peptonée à 2 %, additionnée de 1 à 2 % de mannitol. Après quarante-huit heures de séjour à l'étuve, on mesure le *p*H de la culture à l'aide de différents indicateurs colorés appropriés, ou mieux, avec un *p*H-mètre.

Avec les souches pathogènes, le *p*H descend à un taux

de 3 ou 4 ; avec les souches non pathogènes, il se maintient aux environs de 7.

Cependant, il est beaucoup plus simple d'ensemencer le staphylocoque sur le milieu solide de CHAPMAN, qui renferme :

— 75 pour mille de chlorure de sodium ;
— 10 pour mille de mannitol ;
— Rouge de phénol, comme indicateur.

Le virage du colorant rend compte de la fermentation du mannitol.

C'est sur le milieu de CHAPMAN que nous avons effectué nos cultures.

Ce milieu a l'avantage d'éliminer, d'une part, un grand nombre de germes autres que les staphylocoques, et, d'autre part, la majorité des staphylocoques saprophytes. En effet, seuls les staphylocoques, les bacilles anthracoïdes et diphtérimorphes se développent sur ce milieu. Les bacilles Gram négatifs n'y poussent pas, ceci est important pour isoler un germe à partir d'un produit pathologique polymicrobien, comme c'est le cas pour les matières fécales.

Cette sélection est obtenue, d'une part, grâce à la richesse du milieu en chlorure de sodium (le staphylocoque à la différence de nombreux germes supporte très bien de fortes concentrations en sel, ce qui permet d'expliquer son développement possible et sa production de toxine dans les conserves par salaison) et, d'autre part, par la présence du mannitol qui, lorsqu'il n'est pas fermenté, indique que l'on a affaire à un staphylocoque saprophyte.

Les staphylocoques pathogènes donnent sur ce milieu de grosses colonies entourées d'une auréole jaune. Les saprophytes donnent des colonies plus petites et rosées.

Le virage du milieu se produit, en principe, après vingt-quatre heures à l'étuve à 37°. Cependant, assez souvent, ce n'est que quarante-huit heures après que nous avons observé la présence de colonies jaunissant le milieu

et beaucoup plus petites que celles d'apparition plus précoce. Certains auteurs ne considèrent comme pathogènes que des colonies ayant poussé en vingt-quatre heures. La plupart admettent que le délai peut aller jusqu'à quarante-huit heures : Kourilsky et Mercier [74], Christie E.V. et Keagh [22].

Nous avons constaté que des colonies n'ayant fermenté le mannitol que le deuxième jour présentaient aussi souvent les autres critères de pathogénicité que celles qui le fermentaient dans les vingt-quatre premières heures.

Avant la mise au point du milieu de Chapman, Hallman [59] attendait deux à sept jours que la fermentation se produise. Thompson et Korazo [119] eux, attendaient trois jours, le staphylocoque étant ensemencé dans du bouillon additionné de mannitol avec, comme réactif, du bleu de bromothymol. Quant à Julianelle [70], il considérait que l'incubation pouvait durer sept à huit jours.

Nous avons donc ensemencé nos 100 selles sur le milieu de Chapman, elles ont d'abord été mises en suspension dans 5 $cm^3$ de sérum physiologique et bien émulsionnées. Quelques gouttes de l'émulsion ont été déposées sur la gélose, puis étalées avec une pipette Pasteur coudée. Cette méthode nous a paru préférable à l'ensemencement en stries successives pour obtenir des colonies isolées.

Nous avons éliminé comme négatives toutes les selles qui n'avaient pas donné de colonies avec virage du milieu en quarante-huit heures.

Nous avons ainsi obtenu 63 souches Chapman positives. C'est sur ces 63 souches que les autres tests ont été effectués par la suite.

### 3° Recherche de la staphylocoagulase :

Les staphylocoques pathogènes ont la propriété de coaguler le plasma oxalaté. Pour la mettre en évidence, on peut utiliser soit du plasma humain, soit des plamas animaux : bœuf, cheval, mais surtout lapin.

Cette propriété a été découverte par Delezenne [32] en 1898 et est considérée par la plupart des auteurs comme un des meilleurs tests de pathogénicité des staphylocoques ; en effet, « qu'elles soient d'origine humaine ou animale, qu'elles soient pigmentées ou non, il semble bien que toutes les souches pathogènes coagulent le plasma oxalaté, alors que les souches non pathogènes ne possèdent pas cette propriété » (Richou).

Pour Kourilsky, 91 % des souches isolées de foyers pathogènes sont coagulase positive. D'après Chapman, sauf exception, une souche qui coagule le plasma est pathogène, une souche qui ne coagule pas, ne l'est pas.

C'est aussi l'opinion de Hallman [59] et de Cruishank [25], pour ce dernier, le plasma de lapin est meilleur que le plasma humain. Pour Chapman, les résultats fournis par les deux sont identiques dans 93 % des cas.

Ce test consiste à mettre en présence du plasma dilué au tiers avec une quantité égale de bouillon de culture de staphylocoques de vingt-quatre heures.

Pour obtenir le plasma on centrifuge à 3.000 tours pendant dix minutes, 10 $cm^3$ de sang frais additionné de 0,02 g d'oxalate de potassium.

On peut aussi utiliser le plasma sec de lapin préparé par l'Institut Pasteur.

Il est prudent de faire un témoin avec du bouillon non ensemencé, parce que certains bouillons coagulent le plasma.

Les tubes sont mis à l'étuve à 37° et surveillés de demi-heure en demi-heure, pendant les quatre premières heures, pour éviter que le plasma coagulé ne soit dissout par la fibrinolysine élaborée par certains staphylocoques. Le résultat noté seulement au bout de vingt-quatre heures serait considéré comme négatif, alors qu'il était positif.

La lecture définitive est faite au bout de vingt-quatre heures. « Quelques souches produisent des coagulums solides, pour d'autres, il apparaît sous la forme d'un glo-

bule gélatineux qui est plus nettement visible en inclinant le tube à l'horizontale, quelquefois enfin, le coagulum apparaît comme un disque gélatineux qui ne peut être décelé que par un examen attentif. Si un certain degré de coagulation, même minime, apparaît à un moment donné, le test peut être considéré comme positif » (CHAPMAN).

Il n'y a aucun parallélisme entre le degré de coagulation et le degré de pathogénicité.

La recherche de la staphylocoagulase a été pratiquée sur nos 63 souches ayant fermenté la mannite du milieu de CHAPMAN. 35 fois il y a eu coagulation du plasma.

Nous avons conservé les 35 souches ainsi que huit autres souches négatives, ces dernières devant nous servir à faire des comparaisons pour l'étude des autres tests.

4° **Recherche des hémolysines :**

C'est la mise en évidence des toxines hémolysantes du staphylocoque. PLASTRIDGE [97], en 1936, montrait qu'il existait une relation entre l'hémolyse du sang de bœuf par le staphylocoque et le pouvoir qu'a ce germe de déterminer des mammites.

CRUICKSHANH [25] concluait en 1937 que l'hémolysine alpha, la coagulase et la toxine nécrotique étaient présentes seulement dans les souches pathogènes.

D'ailleurs, DUDGEON et GOADLEY [41], en 1930, notaient déjà que les variétés hémolytiques étaient plus virulentes que celles non hémolytiques.

Pour RICHOU, le pouvoir de sécrétion de ces toxines n'appartient pas seulement au staphylocoque pathogène, mais il existe cependant un certain rapport entre le pouvoir pathogène et la production d'hémolysine.

Les hémolysines sont de deux sortes : l'hémolysine alpha, produite par le staphylocoque pathogène pour l'homme et l'hémolysine bêta produite presque uniquement par les souches isolées chez l'animal.

La méthode la plus simple et la plus couramment utilisée consiste à préparer des géloses au sang de mouton et au sang de lapin en mélangeant à 10 cm³ de gélose fondue et ramenée à 50°, 0,5 cm³ de sang de mouton ou de lapin. Puis on effectue un ensemencement punctiforme des staphylocoques et on laisse vingt-quatre heures à l'étuve. Pour la gélose au sang de mouton, après vingt-quatre heures d'étuve, on met la culture dix-huit heures à la glacière à 4°.

L'hémolysine alpha donne une zone d'hémolyse nette à contours flous, ne s'éclaircissant pas après séjour des boîtes de Pétri à la glacière.

L'hémolysine bêta donne une zone d'hémolyse partielle à contours nets, s'accentuant après séjour à la glacière.

Les souches contenant à la fois les deux hémolysines donnent une zone d'hémolyse complète, mal limitée, entourée d'une zone d'hémolyse partielle bien délimitée.

L'hémolysine alpha peut être mise en évidence sur gélose au sang de mouton ou de lapin, mais elle est plus nette sur ce dernier. L'hémolysine bêta n'attaque que les globules rouges de mouton.

Kourlisky [73] conseille d'ensemencer les souches sur les deux sortes de gélose et pour lui, quelle que soit l'importance de la zone lysée, la souche est considérée comme hémolytique. Par contre, pour Christie, North et Parkin seules sont hémolytiques les souches ayant une large zone d'hémolyse.

Il existe une autre méthode de détermination de l'hémolysine en milieu liquide, beaucoup plus précise mais aussi beaucoup plus complexe. D'ailleurs, la première méthode suffit le plus souvent.

Notre étude des hémolysines a porté sur les 43 souches isolées précédemment (35 coagulases positives et 8 coagulases négatives). L'ensemble peut être divisé en deux groupes : un premier groupe pour lequel seules les hémolysines alpha ont été recherchées, un deuxième, sur

lequel on a recherché les deux variétés d'hémolysines alpha et bêta.

Parmi les 22 souches du premier groupe, qui sont toutes coagulases positives, nous en avons trouvé 17 qui produisaient des hémolysines alpha.

Quant aux 21 souches du deuxième lot comprenant 13 coagulases positives et 8 coagulases négatives, elles nous ont donné les résultats suivants :

1° Hémolysine alpha :

— Sur 13 souches coagulases positives, il y eut 7 fois de l'hémolysine alpha.

— Sur 8 souches coagulases négatives, il y eut 1 fois de l'hémolysine alpha.

2° Hémolysine bêta :

— Ne fut jamais trouvée seule.

3° Hémolysines alpha et bêta :

— Sur 13 souches coagulases positives, il y eut 2 fois hémolysines alpha et bêta.

— Sur 8 souches coagulases négatives, il y eut 1 fois hémolysines alpha et bêta.

Ces résultats seront résumés sur un tableau unique pour tous les tests. Mais dans l'ensemble, nous voyons que sur 35 souches coagulase positive, 24 sécrètent de l'hémolysine alpha, et sur 13 souches coagulase positive, 2 sécrètent à la fois de l'hémolysine alpha et bêta.

Quant aux huit souches coagulase négative, une seule produit les deux hémolysines, les autres n'en produisent aucune.

Telles sont les réactions reconnues comme essentielles par la plupart des auteurs. Il en existe d'autres qui, semble-t-il, n'apportent rien de plus pour la mise en évidence du pouvoir pathogène. Nous les citerons pour être complet, mais plus rapidement.

5° **Réaction au cristal violet :**

Proposée par Chapman et Berens [21] en 1935, on utilise pour la réaliser des tubes de gélose ordinaire additionnée de 1/400.000e à 1/300.000e de cristal violet par centimètre cube. Les tubes ensemencés sont mis à l'étuve pendant vingt-quatre heures.

Après ce laps de temps, les souches saprophytes restent blanches et les souches pathogènes prennent une teinte violette ou bien, si elles sont dorées, elles présentent à la périphérie une auréole violette.

Pour Chapman [21], si l'interprétation en est correcte, cette réaction a de la valeur. Pour Hallman [59], il y aurait 80 % de concordance des résultats entre elles et la recherche de la coagulase. Par contre, Richou [101] la trouve entachée d'un pourcentage important d'erreurs.

6° **Réaction au bleu de bromothymol :**

C'est une méthode analogue à la précédente avec addition à la gélose de bleu de bromothymol. Seules les colonies de staphylocoques pathogènes poussent avec luxuriance.

Les autres staphylocoques, s'ils sont ensemencés très abondamment, peuvent pousser mais donnent toujours de très petites colonies. La couleur ne paraît pas avoir de signification (Chapman).

7° **Liquéfaction de la gélatine :**

Cette propriété est due à la sécrétion d'une protéinase par certaines souches de staphylocoques.

La méthode la plus simple consiste à ensemencer le staphylocoque dans un tube de gélatine et à examiner tous les jours pendant une dizaine de jours.

Si la réaction est positive, on note une liquéfaction en forme d'entonnoir d'importance variable.

Pour la plupart des auteurs, il n'y a pas de concordance

entre le pouvoir protéolytique des staphylocoques, en particulier celui de liquéfier la gélatine, et le pouvoir toxigène (Saski et Feygin [10].

Selon Daranyl [27], il n'y aurait pas non plus de parallélisme entre la propriété que possède le staphylocoque de liquéfier la gélatine et son pouvoir pathogène.

Richou préconise une autre méthode plus complexe qui consiste à mettre en présence de gélatine des quantités variables de toxine staphylococcique. On peut ainsi avoir une idée de la valeur quantitative du pouvoir gélatinolytique. Pour lui aussi, « il semble qu'on ne puisse établir un rapport entre le pouvoir toxigène des staphylocoques et la production de gélatinolysine par ces mêmes staphylocoques, et que, par suite, le pouvoir hémolytique et le pouvoir gélatinolytique des microcoques pyogènes appartiennent à des principes différents. De même, il n'y a aucun rapport entre le pouvoir pathogène des staphylocoques déterminé par les tests de coagulation du plasma oxalaté et de la fermentation du mannitol et le pouvoir gélatinolytique des filtrats. »

8° **Production de fibrinolysine :**

Cette méthode a été mise au point par Christie et Wilson [23], qui utilisent pour la mettre en évidence du fibrinogène de mouton.

Kourilsky et ses collaborateurs [73] ont repris cette méthode mais avec du fibrinogène de lapin, qui leur paraît plus sensible. Ils recommandent la technique suivante :

— Le plasma oxalaté à 2 pour 1.000 est chauffé au bain-marie pendant dix minutes ; la fibrine précipitée est recueillie par centrifugation et reprise par de l'eau physiologique en quantité égale à celle du plasma primitif.

On dépose alors 1 $cm^3$ de cette suspension dans une boîte de Pétri contenant 6 $cm^3$ de gélose fondue et ramenée à 50°.

Les souches sont ensemencées en plusieurs points et les

boîtes placées à l'étuve à 37° pendant douze heures. Dans les cas positifs, on obtient une auréole transparente due à la lyse de la fibrine tranchant sur le fond opaque de la boîte.

Mais il semble bien que toutes les souches pathogènes ne soient pas fibrinolytiques (Madison [80], Christie et Wilson [23]).

9° **Le pouvoir pathogène in-vivo :**

Cette méthode apparaît comme la méthode de choix (Richou). On utilise pour cela le lapin, qui semble être l'animal le plus sensible.

L'inoculation peut être faite par différentes voies :

— Par voie sous-cutanée, il se produit une lésion inflammatoire, un abcès qui se fistulise, puis l'animal guérit.

— Par voie intramusculaire, un abcès se forme au point d'inoculation, l'animal maigrit et finit en général par succomber. Ses masses musculaires sont infiltrées de pus contenant de nombreux microbes.

— Par voie intraveineuse, selon la dose injectée, ou bien l'animal meurt en deux ou trois jours, par toxémie, ou bien, à dose plus faible (moins de 1/2 $cm^3$), l'animal succombe en une dizaine de jours de pyohémie.

Au lieu d'inoculer le germe lui-même, on peut injecter la toxine par voie intradermique : 0,5 $cm^3$ d'une dilution de toxine. Après deux ou trois jours, la peau se nécrose sur une étendue de 3 à 4 cm de diamètre.

On peut aussi injecter la toxine par voie intraveineuse (0,2 à 0,4 $cm^3$). Celle-ci provoque la mort de l'animal en quelques heures.

Dans le premier cas on met en évidence les propriétés nécrosantes de la toxine et dans le deuxième son action léthale.

Ces deux dernières méthodes demandent la préparation de la toxine, de technique longue et délicate.

La détermination du pouvoir pathogène *in-vivo* apparaît aussi pour Duncan [44] le meilleur test. Pour Chapman, elle donne des résultats concordants avec la staphylocoagulase mais il déconseille la voie intraveineuse qui peut donner des chocs et fausser les résultats : 16,3 % de résultats inexacts.

Pour Cruickshank [25], elle paraît en relation avec la production d'hémolysine mais non de staphylocoagulase. Enfin, pour Kourilsky, elle donne des résultats parallèles à ceux fournis par les tests de la coagulase, du mannitol et des hémolysines. Comme elle est de réalisation un peu plus difficile que ces dernières, il la réserve aux cas où il y a discordance entre ces différents tests.

C'est la méthode préconisée par Kourilsky, Mercier et Pillet [73] que nous avons utilisée sur les 21 dernières souches isolées.

Ces souches ont été ensemencées sur gélose inclinée et laissées vingt-quatre heures à 37°. La culture a été alors émulsionnée dans 10 $cm^3$ d'eau physiologique. Vingt-quatre heures avant d'injecter la suspension de staphylocoques, les lapins furent épilés au sulfure de baryum blanc. Après l'injection (1 $cm^3$ de l'émulsion), les lapins furent observés les jours suivants.

Sur les 21 souches inoculées, on put observer 10 fois, vers le deuxième ou le troisième jour, un érythème, puis, les quatrième, cinquième et sixième jours, l'apparition d'une nodosité grosse comme un pois, persistant quatre à cinq jours et disparaissant sans fistulisation.

Les 11 autres souches n'ont produit aucune sorte de réaction locale et, en aucun cas, il n'y a eu de réaction générale.

10° **Autres propriétés du staphylocoque pathogène :**

Celles-ci ne sont pas de recherche courante et nous nous contenterons de les citer :

— *La leucocidine.* — C'est une substance contenue dans

la toxine staphylococcique ayant la propriété d'altérer les leucocytes. Pour certains, elle serait identique à l'hémolysine alpha (Valentin et Wright), pour d'autres, elle en serait différente.

— *L'hyaluronidase* (Dumas [43]). — Les autolysats et les extraits de culture de certains staphylocoques contiennent un ferment, l'hyaluronidase, qui agit sur la perméabilité de la peau vis-à-vis de l'infection staphylococcique et qui détruit la viscosité de l'acide hyaluronique se trouvant dans le liquide synovial et dans l'humeur aqueuse. Pour Schwabacher et ses collaborateurs, 7 % des staphylocoques qui sécrètent une coagulase élaborent l'hyaluronidase.

— *Les hémolysines gamma et delta* (Kourilsky).

— *Réactions d'agglutination.*

Kolle et Ottox, ayant préparé des sérums à l'aide de souches isolées de pus, ont montré que la majorité des staphylocoques agglutinés par ce sérum était dorée et pathogène pour la souris.

Thompson et Khorazo [119] distinguent quatre groupes antigéniques :

— Le groupe A, pathogène ;

— Les groupes B et C, saprophytes ;

— Le groupe O, saprophyte de l'air, non agglutinable.

Cependant, certains staphylocoques pathogènes n'appartiendraient pas au groupe A et se comporteraient, au point de vue de l'agglutination, comme des staphylocoques des groupes B et C.

« En définitive, il semble que cette méthode ne permette pas toujours de différencier les microcoques pyogènes (ou staphylocoques pathogènes) des autres microcoques. » (Richou).

— *Bactériophages.*

De même que l'agglutination, ils ne permettent pas de

différencier sûrement les staphylocoques pathogènes des autres (Kourilsky, Mercier et Pillet).

### B. - **Valeur de ces tests.**

Nous avons vu, à propos de chacun d'eux, l'opinion des différents auteurs. Tous admettent qu'un seul de ces tests ne peut suffire à affirmer le pouvoir pathogène d'un staphylocoque. Il faut en réunir au moins trois pour avoir une sécurité assez grande.

La pigmentation n'a qu'une valeur d'indication. La réaction au cristal violet, au bleu de bromothymol, la liquéfaction de la gélatine et la mise en évidence de fibrinolysine ne sont que très grossièrement en concordance avec le pouvoir pathogène.

Les tests les plus intéressants restent donc : la culture sur milieu de Chapman, qui permet une première élimination, la staphylocoagulase qui, pour Kourilsky, Mercier et Pillet, s'est montrée positive dans 91 % des cas de germes isolés de foyers pathogènes. Le test des hémolysines est généralement aussi reconnu comme ayant une grande valeur. Enfin, l'inoculation à l'animal reste le meilleur test ; d'ailleurs, le plus souvent, il vient confirmer le résultat donné par les trois précédents. Comme il n'est pas d'application aussi facile, on peut le réserver aux cas discutables avec résultats dissociés pour les autres tests.

C'est ainsi que les auteurs ayant fait des travaux sur des staphylocoques et voulant, en une première étape, isoler les staphylocoques pathogènes, ont recherché : la fermentation du mannitol, la coagulation du plasma et la présence d'hémolysine. Citons les travaux de Richou [101], de Linz [78] dans son article sur la « Présence des staphylocoques dans les matières fécales », et ceux nombreux sur les toxi-infections alimentaires de Gernez-Rieux, R. Buttiaux, R. Brogniart [55], de R. Turpin, J. Pillet,

J. Calmels, Mme J. Pillet [123], de Boyer [6], et enfin sur les « Caractères biologiques des staphylocoques isolés d'intoxications alimentaires », Mercier, Pillet, Mme Chabannier et Mme Orta [83].

De la même façon, Janbon, Bertrand, Roux et Salvaing [63], étudiant la flore fécale au cours des traitements par la Terramycine, isolent des staphylocoques qu'ils soumettent à ces trois tests pour différencier les staphylocoques pathogènes.

Girard M., Fraisse H. et Simon R. [57] notent la présence de staphylocoques dorés, Chapman positif et coagulase positive, dans les selles de malades présentant des entérocolites consécutives aux traitements par les antibiotiques fungiques.

Par contre, Œding [93], étudiant 542 souches isolées de foyers staphylococciques, trouve seulement une souche ne donnant pas de pigment, et il considère que la pigmentation a une grosse valeur pour le pouvoir pathogène, tandis qu'il n'accorde à la présence d'hémolysines qu'une valeur limitée. Il est d'accord avec tous pour affirmer la sécurité que donne la coagulase : 3,3 % de coagulases négatives sur 593 souches isolées de foyers infectieux.

Nous avons donné les résultats obtenus à propos de chacun de ces tests, si nous les réunissons pour avoir une idée d'ensemble :

— Sur 100 selles, 80 staphylocoques ont été isolés dont 63 fermentaient le mannitol du milieu de Chapman.

— Sur ces 63 staphylocoques, 35 coagulaient le plasma.

— Sur ces 35 coagulases positives, 24 sécrétaient de l'hémolysine alpha.

— Sur 13, parmi ces 35, on a cherché en plus l'hémolysine bêta et le pouvoir nécrotique sur le lapin.

Jamais il n'y a eu d'hémolysine bêta là où il n'y avait pas d'hémolysine alpha, mais deux fois il y a eu sécrétion des deux hémolysines.

Il y a eu neuf fois des réactions pathologiques chez le lapin.

— Enfin, sur 8 coagulases négatives, tous les tests ont été faits afin de comparer les résultats :

Il y a eu :

— Une fois de l'hémolysine alpha ;

— Une fois de l'hémolysine alpha et bêta ;

— Une fois une réaction chez le lapin.

Tous ces résultats apparaissent plus clairement sur le tableau ci-joint.

*N.B.* — Certains staphylocoques Chapman positif, coagulase positive, ne fabriquant pas d'hémolysine alpha ont été classés comme saprophytes alors que si l'inoculation au lapin avait pu être faite et trouvée positive, nous les aurions classés comme pathogènes (9, 11, 12, 27, 28, 78 ont été considérés comme saprophytes, tandis que 62, 64, 71 et 77 ont été classés pathogènes).

Nous avons voulu être très exigeants sur les critères de pathogénicité ; en fait, étant donné la valeur accordée par la plupart des auteurs au test de la coagulase, il s'agit peut-être bien de souches pathogènes.

## POUVOIR PATHOGENE DES SOUCHES

D : Doré
B : Blanc
C : Citrin
P : Pathogène
S : Saprophyte

| Souches | Pigment | Chapman | Coagulase | Hémolysine α | Hémolysine β | Lapin | Conclusion |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | D | + | + | + | | | P |
| 2 | | 0 | | | | | O |
| 3 | D | + | + | + | | | P |
| 4 | B | — | | | | | S |
| 5 | | 0 | | | | | O |
| 6 | | 0 | | | | | O |
| 7 | D | + | + | + | | | P |
| 8 | B | + | — | | | | S |
| 9 | C | + | + | — | | | S |
| 10 | D | + | + | + | | | P |
| 11 | B | + | + | — | | | S |
| 12 | B | + | + | — | | | S |
| 13 | B | + | — | | | | S |
| 14 | C | — | — | | | | S |
| 15 | B | — | | | | | S |
| 16 | D | + | + | + | | | P |
| 17 | | 0 | | | | | O |
| 18 | B | — | | | | | S |
| 19 | C | + | — | — | | | S |
| 20 | B | — | | | | | S |
| 21 | | 0 | | | | | O |
| 22 | C | + | — | | | | S |
| 23 | B | — | | | | | S |
| 24 | | 0 | | | | | O |
| 25 | D | + | + | + | | | P |
| 26 | C | + | + | + | | | P |
| 27 | B | + | + | — | | | S |
| 28 | C | + | + | — | | | S |
| 29 | C | + | — | | | | S |
| 30 | D | + | + | + | | | P |
| 31 | B | — | | | | | S |
| 32 | C | + | — | | | | S |
| 33 | D | + | + | + | | | P |
| 34 | B | — | | | | | S |
| 35 | | 0 | | | | | O |
| 36 | D | + | + | + | | | P |
| 37 | C | + | — | | | | S |
| 38 | B | + | — | | | | S |
| 39 | D | + | + | + | | | P |
| 40 | | 0 | | | | | O |
| 41 | B | + | — | — | | | S |
| 42 | C | + | — | | | | S |
| 43 | B | + | — | | | | S |
| 44 | B | + | — | | | | S |
| 45 | C | + | — | | | | S |
| 46 | | 0 | | | | | O |
| 47 | B | — | | | | | S |

| Souches | Pigment | Chapman | Coagulase | Hémolysine α | Hémolysine β | Lapin | Conclusion |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 48 | D | + | + | + | | | P |
| 49 | C | — | | | | | S |
| 50 | D | + | + | + | | | P |
| 51 | B | + | — | | | | S |
| 52 | B | — | | | | | S |
| 53 | C | + | — | — | | | S |
| 54 | C | + | + | + | | | P |
| 55 | B | + | — | | | | S |
| 56 | B | + | — | | | | S |
| 57 | | 0 | | | | | O |
| 58 | B | + | + | + | | | P |
| 59 | D | + | + | + | | | P |
| 60 | | 0 | | | | | O |
| 61 | B | + | — | | | | S |
| 62 | D | + | + | — | — | + | P |
| 63 | D | + | + | + | + | + | P |
| 64 | D | + | + | — | — | + | P |
| 65 | | 0 | | | | | O |
| 66 | | 0 | | | | | O |
| 67 | | 0 | | | | | O |
| 68 | C | — | | | | | S |
| 69 | | 0 | | | | | O |
| 70 | B | — | | | | | S |
| 71 | C | + | + | — | — | + | P |
| 72 | B | + | — | | | | S |
| 73 | | 0 | | | | | O |
| 74 | | 0 | | | | | O |
| 75 | D | + | + | + | — | + | P |
| 76 | B | — | | | | | S |
| 77 | D | + | + | — | — | + | P |
| 78 | B | + | + | — | | | S |
| 79 | C | + | — | — | | | S |
| 80 | B | + | + | + | + | — | P |
| 81 | B | + | — | — | | | S |
| 82 | D | + | + | + | — | + | P |
| 83 | C | + | — | + | + | — | P |
| 84 | | 0 | | | | | O |
| 85 | B | + | — | — | — | — | S |
| 86 | D | + | + | + | — | + | P |
| 87 | D | + | + | + | — | — | P |
| 88 | B | + | — | — | — | — | S |
| 89 | B | + | — | — | — | — | S |
| 90 | B | + | + | — | — | — | S |
| 91 | B | + | — | — | — | — | S |
| 92 | C | + | + | + | | | P |
| 93 | | 0 | | | | | O |
| 94 | D | + | + | + | — | + | P |
| 95 | C | — | | | | | S |
| 96 | B | — | | | | | S |
| 97 | B | + | — | | | | S |
| 98 | C | + | — | | | | S |
| 99 | | 0 | | | | | O |
| 100 | B | — | | | | | S |

## CHAPITRE II

## SENSIBILITE DES STAPHYLOCOQUES ISOLES AUX ANTIBIOTIQUES

Cette recherche a porté sur les 21 dernières souches isolées. Elles ont été testées aux antibiotiques pouvant être administrés par voie générale ; en injection, ou *per os :* Pénicilline, Streptomycine, Chloromycétine, Auréomycine, Terramycine, Tétracycline, Erythromycine, de façon à savoir, d'une part, si ces germes présents dans l'intestin ont une sensibilité différente de celle qu'ils ont lorsqu'ils ont une autre origine, et, d'autre part, pour pouvoir envisager les possibilités thérapeutiques.

Nous avons donc étudié leur comportement vis-à-vis des disques imprégnés d'antibiotiques fournis par l'Institut Pasteur : méthode très simple, sinon très précise, mais qui donne une approximation suffisante sur le pouvoir bactériostatique.

Une goutte de bouillon, ensemencé depuis vingt-quatre heures et mis à l'étuve, est placée sur une gélose coulée en boîte de Pétri (épaisseur de 5 mm environ) et étalée avec une pipette Pasteur coudée. Les disques sont ensuite placés et la boîte mise à l'étuve à 37° pendant dix-huit heures. On mesure alors le diamètre d'inhibition. La correspondance entre ce diamètre et la concentration inhibitrice exprimée en unités/$cm^3$ ou gamma/$cm^3$ a été

donnée par Chabbert d'après une souche test (staphylocoque Londres). On peut d'ailleurs faire soi-même cette étude par comparaison avec le staphylocoque Londres ou une autre souche de sensibilité connue.

Les résultats que nous avons obtenus sont les suivants :

— Pénicilline : aucune souche ne s'est montrée sensible.
— Streptomycine : 2 souches sensibles.
— Chloromycétine : 14 souches sensibles.
— Auréomycine : 12 souches sensibles.
— Terramycine : 6 souches sensibles.
— Tétracycline : 12 souches sensibles.
Erythromycine : 10 souches sensibles.

Les pourcentages sont donc, en résistance :

| | |
|---|---|
| — Pénicilline ..... | 100 % |
| — Streptomycine ..... | 90 % |
| — Chloromycétine ..... | 33 % |
| — Auréomycine ..... | 42 % |
| Terramycine ..... | 71 % |
| — Tétracycline ..... | 42 % |
| Erythromycine ..... | 52 % |

L'antibiotique le plus actif est donc la Chloromycétine, et, pour deux souches, il s'est montré le seul efficace.

La pénicilline est partout inactive.

L'Erythromycine, pour laquelle on ne connaissait pas de résistance au début de 1955, se montre ici seulement active dans 48 % des cas.

La sensibilité à l'Auréomycine et la Tétracycline se retrouve chez les mêmes germes d'une façon strictement parallèle.

La Terramycine s'est montrée moins active.

Enfin, trois souches isolées sont résistantes à tous les antibiotiques.

Nous n'avons pas recherché la sensibilité à la Bacitracine et à la Soframycine qui, du fait de leur action locale, ne pouvaient avoir ici d'application pratique.

Si nous comparons nos résultats avec ceux des statistiques trouvées dans la littérature, nous constatons une augmentation du nombre des résistants avec les années et notre pourcentage est, pour certains antibiotiques, encore plus élevé que les derniers résultats donnés par les auteurs.

La statistique de Chabbert [17], étudiant l'augmentation des staphylocoques résistants à la Pénicilline de 1947 à 1951, est particulièrement significative :

— Avant 1947 .... 10 % de résistants.
— De 1947 à 1949 60 à 80 % de résistants dans les Hôpitaux.
10 à 20 % de résistants dans les villes.
— 1949 ..... 22 % de résistants.
— 1950 ..... 40 % de résistants.
— 1951 ..... 88 % de résistants.

Il en est de même de celle de Miss Barber [2] :

— 1940 ... 14 % de résistants à ce même antibiotique.
— 1949 ... 60 % de résistants à ce même antibiotique.

Le même phénomène est observé avec les autres antibiotiques. Chabbert [18] écrivait qu'en 1951, on connaissait trois types de staphylocoques du point de vue de la résistance aux antibiotiques :

— Ceux qui étaient sensibles à tous les antibiotiques : nous n'en avons trouvé aucun dans notre statistique.

— Ceux qui étaient résistants à la Pénicilline : tous dans notre statistique.

— Ceux qui étaient résistants à la Pénicilline et à la Streptomycine : tous, sauf deux, dans notre statistique.

En 1952 étaient apparus deux autres types :

— Résistants à tous les antibiotiques : nous en avons trouvé trois souches.

Sensibles à la seule Chloromycétine : nous en avons trouvé deux.

En 1953, Carrère, Roux et Mlle Sicre [15] ont constaté

dans les deux années précédentes une diminution de l'activité de la Pénicilline, Streptomycine, Auréomycine et Terramycine, mais l'ordre d'efficacité reste le même :

— D'abord, la Chloromycétine, puis la Terramycine et enfin l'Auréomycine.

— 2 % seulement seraient sensibles à tous les antibiotiques.

— 26 % seraient résistants à tous les antibiotiques.

De même, M.-A. Lutz, Mlle O. Grooten, Mme A. Witz [79] signalent en 1954 l'augmentation du pourcentage des résistants à la Pénicilline, à la Streptomycine, à l'Auréomycine, à la Terramycine, le peu de staphylocoques résistants à la Chloromycétine, et enfin l'apparition d'un type résistant à tous les antibiotiques.

Monnier, Levrat et Chevrel [85], en 1953, trouvaient sur 50 souches étudiées 100 % de staphylocoques sensibles à l'Erythromycine, tandis que pour M.-L. Carrère, Roux et Mlle Suire, il n'y en avait que 83 %, et pour Bentégeat [3] 60 % en janvier 1955. Nous arrivons à la fin de l'année 1955 à 48 % seulement, et Moustardier, Bentégeat et Mme Lucquiaud [89], sur 20 staphylocoques isolés par coproculture chez des nourrissons, trouvent un seul germe sensible.

Citons, pour mettre en valeur cette évolution de la résistance, trois statistiques :

| | Chabbert 1952 | Estrade 1954 | Bentégeat 1955 |
|---|---|---|---|
| Pénicilline ..... | — | 85 % | 89 % |
| Streptomycine ... | 23 % | 72,8 % | 72 % |
| Auréomycine ..... | 22 % | 74,8 % | 68 % |
| Chloromycétine .. | 12 % | 38,5 % | 52 % |
| Terramycine ..... | — | 74,8 % | 65 % |

Notre statistique est faite sur un trop petit nombre de cas pour que l'on puisse en tirer des conclusions valables Cependant, elle permet de présumer une augmentation du pourcentage des résistants à la Pénicilline puisque toutes nos souches le sont et dans l'ensemble à tous les antibiotiques, sauf la Chloromycétine.

Ce fait est-il dû à la diminution de la sensibilité des germes aux antibiotiques au cours des années comme nous venons de le constater pour les années précédentes, ou bien au fait que les germes isolés des matières fécales sont plus résistants que lorsqu'ils proviennent d'une autre origine ? Les deux facteurs interviennent, semble-t-il. Nous avons déjà parlé du premier, qui est indiscutable. En ce qui concerne le second, CHABBERT trouve le plus gros pourcentage des germes résistants dans les matières fécales et les urines, tandis que ESTRADE [47] ne trouve pas de différence entre le pourcentage dans les selles et dans la gorge. Par contre, MOUSTARDIER, BENTÉGEAT et Mme LUCQUIAUD ont rencontré 95 % de staphylocoques résistants à l'Erythromycine dans les selles et 33 % seulement parmi ceux isolés de suppurations.

Enfin, il faut aussi remarquer que, si notre statistique est faite en milieu hospitalier, ce qui expliquerait la plus grande fréquence de germes résistants, il s'agit le plus souvent de prélèvements faits très tôt, après l'entrée des malades dans les Services. Il ne s'agit donc pas de germes transmis d'un malade à l'autre et ayant acquis, du fait de traitements antibiotiques chez les porteurs de germes, une plus grande résistance.

En conclusion, cette étude, que nous regrettons de n'avoir pu faire sur toutes nos souches, nous a cependant permis de constater, d'une manière générale, l'augmentation de la résistance des germes aux antibiotiques. Ce phénomène est peut-être, en partie au moins, expliqué par le fait que nos germes ont été isolés à partir des matières fécales.

## SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

| | 62 | 63 | 64 | 71 | 72 | 75 | 77 | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 | 83 | 85 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 94 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pénicilline | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Streptomycine | + | | | | | | | | | | | + | | | | | | | | | |
| Chloromycétine | + | + | + | + | + | + | | + | | | + | + | | + | + | + | | + | | | + |
| Auréomycine | | | + | + | + | | + | + | | + | + | | | + | | | | + | + | + | + |
| Terramycine | | | + | + | + | | | + | | | + | | | | | | | | | + | |
| Tétracycline | | | + | + | + | | + | + | | + | + | | | + | | | | + | + | + | + |
| Erythromycine | | + | | + | | | + | + | | + | + | | | | | + | | + | + | | + |

## CHAPITRE III

## DETERMINATION DE L'ENTEROTOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

En dehors de la sécrétion par le staphylocoque d'une exotoxine hémolytique, nécrosante et léthale, la possibilité d'élaboration d'une endotoxine entérotoxique est maintenant bien démontrée.

En particulier c'est elle, et non le germe lui-même, qui est reconnue responsable des toxi-infections alimentaires Il s'agit d'une intoxication et non d'une entéro-infection. Au point de vue clinique, c'est une affection aiguë à début rapide, près du repas infectant, et se manifestant par un collapsus avec hypothermie accompagné d'un syndrome intestinal avec diarrhée. La guérison survient en quelques heures.

Est-ce que cette toxine ne pourrait pas jouer un rôle dans les entérites à staphylocoques qui nous occupent ?

Une distinction s'impose d'emblée. Dans le premier cas, la toxine est fabriquée par le staphylocoque dans les aliments (conserves, charcuterie) et ce qui importe n'est pas l'ingestion du staphylocoque, mais celle de la toxine (l'ingestion des filtrats de culture produit les mêmes manifestations).

Dans le deuxième cas, les staphylocoques sont présents dans l'intestin et sécrètent leur toxine *in situ*.

Nous avons donc d'abord cherché à savoir si les souches

que nous avions isolées des selles diarrhéiques ou d'apparence normale étaient entérotoxiques.

La plupart des auteurs pensent que seuls certains staphylocoques peuvent sécréter une entérotoxine et que ce pouvoir n'est pas étendu à toutes les souches de staphylocoques.

Puis, nous nous sommes demandé si le fait que certains parmi eux étaient entérotoxiques ne pouvait expliquer ces manifestations intestinales d'allure chronique.

Nous étudierons successivement les différentes méthodes pouvant être utilisées pour mettre en évidence ce pouvoir entérotoxique. Quelle valeur il faut leur accorder. Enfin, à quelle méthode il faut donner la préférence en distinguant celles qui peuvent être de pratique courante et celles de réalisation plus délicate.

### I - Les méthodes de mise en évidence.

Nous passerons rapidement sur certaines expériences qui ont été faites mais ne peuvent être reproduites en pratique courante.

C'est d'abord la reproduction des accidents sur des volontaires humains. On fait absorber à des individus des filtrats de culture de staphylocoques entérotoxiques.

On obtient ainsi le syndrome de la toxi-infection alimentaire classique. Les premiers essais, faits par Dack Cary, Oram et Wiggins [26], ont été confirmés par Jordan et coll. [67]. Mais si elle a pu être effectuée dans certains cas, cette méthode n'est pas sans danger et elle est pratiquement irréalisable.

Ces mêmes auteurs ont pratiqué l'expérimentation sur des singes et, après absorption, ceux-ci ont présenté les mêmes symptômes de toxi-infection, mais pas d'une façon constante. C'est aussi une méthode difficilement réalisable en dehors des Laboratoires spécialisés.

D'autres techniques ont été essayées, mais elles ont été

abandonnées au profit d'autres paraissant plus valables.

C'est le cas de l'introduction chez le cobaye et le lapin de la toxine par une sonde stomacale. Les résultats positifs se traduisent par l'apparition d'une gastro-entérite aiguë avec mort en quatre ou cinq jours, mais ceci a condition de maintenir le *p*H gastrique a 7,3, seul favorable à l'action de la toxine.

Cette dernière peut aussi être introduite dans le rectum, mais il faut encore que la muqueuse rectale soit maintenue à ce même *p*H.

Elle peut, enfin, être inoculée par voie intraveineuse chez le lapin (Borthwich).

Chez la souris, l'absorption d'un repas infectant, soit par une nourriture contaminée, soit par un bouillon de culture, entraîne la mort de l'animal.

En fait, seules les techniques que nous allons maintenant étudier doivent retenir l'attention. Elles peuvent être divisées en deux groupes :

1° Les méthodes utilisant l'entérotoxine elle-même ;

2° Les méthodes utilisant la souche de staphylocoques.

### 1° Les méthodes utilisant l'entérotoxine :

C'est, d'une part, le « Kitten test » ou test de Dolmas, et, d'autre part, le « Frog test » ou test de Robinson, qui utilisent tous les deux l'entérotoxine. Nous étudierons, d'abord la préparation de cette toxine.

#### A. - Préparation de l'entérotoxine.

De nombreux essais ont été faits, en particulier pour cultiver des souches de staphylocoques produisant la plus grande quantité possible d'entérotoxine, et, dans ce but, différents milieux ont été expérimentés.

Pour Woolpert et Dack [126], la culture se fait en milieu semi-solide, en atmosphère contenant 20 % de gaz carbonique.

Dolman et Wilson [38] ensemencent sur un milieu semi-synthétique :

— Peptone,
— NaCl,
— Lactate d'ammonium,
— $PO^4 H^2 K$,
— $PO^4 H K^2$,
— $SO^4 Mg$,
— $Ca Cl^2$,

pendant quarante heures, à 37°, en atmosphère contenant 30 % de gaz carbonique. La culture est centrifugée puis filtrée et le filtrat chauffé à 100° pour détruire les hémolysines alpha et bêta.

Favorite et Hammon [48] utilisent le milieu de Casman, composé de :

— Hydrolysat de caséine : 1,50 g,
— Vitamine B : 0,5 gamma,
— Acide nicotinique : 120 gamma,
— Eau distillée : 90 mml,
— Rouge de phénol à 0,2 % : 0,4 mml ;

Le *p*H est ajusté à 6,6 par une solution de soude à 40 % et après stérilisation, on ajoute 0,25 g de sucre. Ce milieu donne une bonne toxine et sa constitution chimique, bien définie, n'altère pas les propriétés antigéniques de la toxine (Burdin [9]).

Surgalla et Hite [113] emploient aussi des milieux synthétiques de plus en plus simplifiés, à base d'amino-acides et de vitamines qui permettraient d'obtenir de grandes quantités d'entérotoxine.

Surgala et Kidavy envisagent, en outre, de faire varier la forme des flacons, d'agiter les milieux ou de les aérer ; d'ailleurs, aucune de ces méthodes ne paraît donner de résultats supérieurs aux autres.

Enfin, Mercier et Pillet [83] cultivent le staphylocoque en atmosphère contenant 20 % de gaz carbonique soit sur un milieu liquide, pendant une semaine, soit sur le milieu semi-liquide de Dolman, pendant trois jours, à 37°. Après centrifugation, ils chauffent à ébullition pendant vingt

minutes pour détruire les hémolysines alpha et bêta sensibles à l'action de la chaleur alors que l'entérotoxine ne l'est pas.

C'est cette méthode, plus réalisable, que nous avons utilisée.

B. - Les tests.

a) *Le « Kitten test » ou test de Dolman.*

Ramsay et Tracy [99] avaient déjà pratiqué l'expérimentation sur le chat en faisant ingérer à de jeunes animaux du lait et des cultures qui avaient donné à l'homme des gastro-entérites. Ils notèrent l'apparition de diarrhée avec, dans quelques cas, du sang et du mucus dans les excréments.

C'est Dolman, ensuite, qui a indiqué le premier que l'injection intrapéritonéale chez le jeune chat provoque les accidents caractéristiques de la toxi-infection alimentaire et il a mis au point le test qui porte son nom.

Les petits chats de 350 à 500 grammes sont utilisés de préférence, les chats adultes étant beaucoup moins sensibles. La dose de toxine à injecter varie selon le poids de l'animal, mais, en pratique, on injecte 0,5 $cm^3$ par voie intrapéritonéale.

Gernez-Rieux et ses collaborateurs [55] décrivent ainsi les symptômes produits : « Après une période de quinze à trente minutes, pendant lesquelles le chat reste normal, on observe de fréquentes défécations avec lipothymies et tendance au sommeil, puis l'animal se lèche les lèvres, présente une abondante salivation et enfin des nausées et des contractions violentes de la musculature abdominale. Puis des vomissements apparaissent entre vingt et soixante minutes après l'injection. L'animal est malade pendant une période de deux à vingt-quatre heures, puis se remet. »

Si l'injection est faite avec un filtrat de culture de staphylocoque non entérotoxique, il ne se produit rien.

Certains auteurs ont expérimenté une autre voie d'introduction de la toxine. Hammon a utilisé la voie intraveineuse chez des chats plus âgés. Elle éliminerait les réactions faussement positives (diarrhées non spécifiques) et permettrait d'injecter plusieurs fois le même animal, tandis que par voie intra-péritonéale, une accoutumance se produit rapidement. Cette voie intraveineuse a aussi été utilisée par Mercier [83], qui se sert également de chats adultes. Favorite et Hamon [48], Surgalla [113] administrent indifféremment la toxine par voie péritonéale ou intraveineuse en choisissant la veine fémorale.

La valeur de ce « Kitten test » a été confirmée par Mylvard-Bayliss [90] et par Gernez-Rieux et ses collaborateurs. Par contre, Fulton a constaté quelques discordances : un extrait positif pour le chat n'était pas toxique par la bouche pour un volontaire humain sensible alors qu'un extrait négatif pour le chat était toxique pour ce volontaire.

Des auteurs anglo-saxons, R.H. Rigdon, Jones, A.G. Lochead, W.A. Hagen, A. Singen, A.B. Jensen ont dénié toute spécificité à ce test et l'ont obtenu avec du filtrat de bouillon non ensemencé. Foley Wheeler et Getting ont provoqué des troubles gastro-intestinaux chez de jeunes chats par injection intraveineuse d'une culture de streptocoque du groupe « A » de Lancefield retiré d'un jambon ayant déterminé des intoxications alimentaires.

Richou [101] est assez sceptique et demande de conclure avec prudence, mais pour Burdin [9], c'est le test classique et fondamental de la recherche de l'entérotoxine staphylococcique.

b) *Le « Frog test » ou test de Robinton.*

Robinton [104], cherchant un animal de laboratoire facile à se procurer et à manipuler, a mis au point le test de la grenouille. Elle choisi l'espèce *Rana pipiens* pour les raisons suivantes : « Sa possibilité d'extérioriser ses mouvements gastriques antipéristaltiques, la valeur de sa

réaction, son prix modéré et sa conservation facile dans les conditions de Laboratoire. » Le principe est le même que celui du test de Dolman : administration à l'animal de l'entérotoxine et observation des réactions.

La toxine peut être introduite soit par voie parentérale en injection dans le sac lymphatique dorsal, soit par voie buccale, incluse dans des capsules de gélatine ou même, directement introduite dans l'estomac à l'aide d'un compte-goutte médical, passant par la bouche, puis à travers le sphincter œsophagien. L'animal est alors mis dans un aquarium et observé pendant quelques heures.

Dans l'éventualité d'une réaction positive, il se produit une série de manifestations que Robinton appelle « spasm », un « spasm » commence par une série de mouvements des paupières (rétraction des yeux), des bâillements lents et répétés, un changement progressif de la couleur de la peau, une distension de la paroi abdominale, une position caractéristique (les membres antérieurs étendus et les membres postérieurs élevés de façon à ce que la grenouille soit parallèle au fond de l'aquarium). Ceci survient en cinq à quinze minutes et atteint un maximum quand le « spasm » est complété par un lent mouvement de frottement de la paroi abdominale avec les pattes postérieures suivi d'un essuyage de la face et de la bouche avec les pattes antérieurs. Graduellement, le mucus est rejeté par la bouche, la distension abdominale diminue et la grenouille reprend une attitude normale. Les bâillements peuvent durer quelque temps après l'arrêt des autres manifestations. »

La rapidité des réactions dépend de la susceptibilité de l'animal et du pouvoir entérotoxique du filtrat. Les réactions peuvent survenir de quarante-cinq minutes à sept heures après l'injection, le plus souvent, aux environs de la troisième ou quatrième heure. La grenouille ne peut servir qu'une seule fois si le test a été positif.

Aucune réaction semblable ne serait observée avec des

filtrats de souches connues comme non entérotoxiques » avec des filtrats de culture d'autres germes (colibacille, *proteus vulgaris*), ni avec du bouillon stérile témoin.

Robinton a aussi testé 4 souches de staphylocoques pathogènes entérotoxiques sur 62 grenouilles, elle a toujours obtenu le « spasm », et 2 souches de staphylocoques non entérotoxiques sur 25 grenouilles, elle n'a jamais observé de réaction. De même, elle n'a eu que des résultats négatifs avec :

— Une souche de staphylocoques blancs sur 9 grenouilles ;

— Une souche d'*escherichia coli* sur 6 grenouilles ;

— Une souche de *proteus* sur 3 grenouilles ;

— Un bouillon stérile sur 29 grenouilles.

Son expérimentation a été complétée par l'observation de la grenouille sacrifiée au moment maximum du « spasm ». Chaque fois, le sphincter œsophagien était dilaté et l'estomac animé de mouvements antipéristaltiques.

Ce même test a été pratiqué par Mercier (83), qui utilise les espèces *Rana pipiens* ou *Rana ridibunda*. Il décrit les mêmes manifestations cinq minutes après l'injection et l'absence de réaction chez des animaux témoins auxquels il a injecté du bouillon stérile et le filtrat préparé dans les mêmes conditions d'une souche de staphylocoque pathogène non entérotoxique.

Pesi (96) utilise les espèces *Rana esculenta* et *Rana hyla-arborea*, toutes les deux se sont montrées particulièrement sensibles à l'entérotoxine, mais la réaction de *hyla arborea* est plus caractéristique et semblable à celle de *Rana pipiens*. Cet auteur a montré que, si les autres toxines staphylococciques (hémolysines alpha et bêta, si les protéines staphylococciques, ne pouvaient produire ces phénomènes. C'est ainsi que 51 filtrats de staphylocoques pathogènes entérotoxiques et 26 aliments contaminés ont été testés : 3 à 6 des grenouilles seulement se sont montrées réfractaires.

Mais là aussi les avis sont partagés et Eddy [46] observe des spasmes chez des grenouilles témoins, ainsi que Mellinger. Eddy en a observé aussi en injectant de la gélatine ou du miel qui aurait la même viscosité que le milieu semi-liquide habituellement employé pour la production de l'entérotoxine par le staphylocoque. On peut d'ailleurs répondre à cela que ce milieu n'est pas le seul à être employé et que des réactions positives ont pu être obtenues avec des cultures en bouillon.

D'autre part, la saison pendant laquelle sont pratiquées les expériences intervient aussi. Robinton elle-même avait noté une diminution dans la fréquence des « spasm » chez les grenouilles traitées en novembre et une absence de réaction en janvier et février. Mellinger montra que la faculté pour les grenouilles de vomir, après administration d'émétiques, avait disparu en janvier et février, et qu'elle était maximum en juin-juillet. Ceci, d'ailleurs, se comprend assez facilement du fait que le froid met les grenouilles en état d'hibernation et diminue leur capacité de réaction. Cependant, il est difficile de prévoir si les réactions sont modifiées, lorsque les grenouilles sont maintenues à la température du laboratoire.

Nevot [92] et Richou [101] se montrent également sceptiques, non seulement pour ce test, mais aussi pour le test du chat, et Richou écrit : « L'injection intrapéritonéale à un chaton de deux mois d'un filtrat de culture de staphylocoque obtenue sur milieu spécial en atmosphère de gaz carbonique, ne semble avoir qu'un rapport lointain avec l'absorption par l'homme d'un aliment souillé de la même bactérie. La grenouille n'apparaît pas plus démonstrative comme animal d'expérience. »

2° **Méthodes utilisant la souche de staphylocoque :**

Celles-ci ne demandent donc pas la préparation de l'entérotoxine, assez longue et difficile. Ce sont :

— La liquéfaction de la gélatine ou test de Stone ;

— L'agglutination par le sérum de cheval ou test de Slocum et Linden.

a) *Test de Stone.*

Les staphylocoques secrètent une protéinase qui liquéfie la gélatine du deuxième au dixième jour après l'ensemencement (Dumas [43]) : 80 % des staphylocoques dorés, 50 % des staphylocoques blancs et beaucoup de staphylocoques citrins.

Stone [116] et beaucoup d'autres auteurs constatèrent que les souches entérotoxiques étaient douées de ce pouvoir. Stone, cherchant un test facile à réaliser en vue de déterminer, dans les cas douteux d'intoxication alimentaire, l'existence d'une entérotoxine staphylococcique, mit au point par tâtonnements successifs un milieu de culture de composition bien déterminée. La liquéfaction lui parut considérablement accélérée par l'adjonction à la gélatine d'extrait de viande de bœuf. Il compose ainsi un milieu avec : extrait de viande de bœuf, gélatine et peptones.

L'ensemencement se fait au fond du tube contenant 4 $cm^3$ du milieu. Celui-ci est mis à incuber à l'étuve à 37° avec un témoin non ensemencé. Vingt-quatre heures après, on met les deux tubes dans l'eau froide qui solidifie la gélatine liquéfiée par le séjour à l'étuve. Si la gélatine a été liquéfiée par l'entérotoxine, elle ne se solidifiera pas en refroidissant. La liquéfaction est plus ou moins importante, pouvant intéresser tous les tubes ou seulement la surface.

D'après Stone, « le milieu utilisé actuellement est si spécifique qu'il donne des résultats positifs avec les souches entérotoxiques, et négatifs avec les souches ne provenant pas d'intoxications alimentaires. Dans notre collection, les tests furent faits sur 70 souches et contrôlés par le test du chat. »

Chapman [19] trouve la réaction positive dans 70 % des cas et imagine un milieu permettant la pigmentation, la

coagulation du plasma, la fermentation du mannitol et la réaction de Stone.

Gernez-Rieux et Buttiaux [55] lui accordent une certaine valeur. Pour Burdin [9], cette réaction semble surtout déceler le pouvoir pathogène. Elle est beaucoup plus souvent positive qu'il n'y a de staphylocoques entérotoxiques et quelquefois négative, alors que le test de Dolman se montre positif.

b) *Test de Slocum et Linden :*

Slocum et Linden constatèrent que les staphylocoques entérotoxiques étaient, d'une part, hémolytiques vis-à-vis des hématies de mouton, et, d'autre part, fibrinolytiques en liquéfiant la gélatine (test de Stone).

Ils constatèrent également que l'adjonction de sérum de cheval normal à du bouillon de culture empêchait ou diminuait la production d'hémolysine par les staphylocoques pathogènes. Mais cette adjonction conservait le pouvoir hémolytique des souches entérotoxiques.

Cette possibilité était due à la destruction des antilysines normales du sérum de cheval par les staphylocoques entérotoxiques doués de pouvoir protéolytique.

Ils mirent ensuite des staphylocoques entérotoxiques en présence de dilutions de sérum de cheval qui contient normalement des agglutinines antistaphylococciques. Après vingt-quatre heures à 37°, ils purent constater pour les staphylocoques non entérotoxiques une agglutination jusqu'à la dilution 1/160 ou 1/320, tandis que pour les staphylocoques entérotoxiques, l'agglutination se produisait à des taux de dilution plus faibles. Ceci s'explique, nous l'avons déjà vu, par le fait que les staphylocoques entérotoxiques ont détruit une partie des agglutinines grâce à leur pouvoir protéolytique. Si, après trois heures à 37°, on met les tubes au frigidaire, il n'y a plus d'agglutination pour les staphylocoques entérotoxiques et au 1/10 seulement pour les autres.

De plus, les souches non entérotoxiques donneraient lieu à la formation d'agrégats floconneux alors que les souches entérotoxiques donneraient une agglutination finement granuleuse.

Berarducci [4] attribue à ce test une valeur certaine, Joiris [64] également.

D'après Burke et Kaplan [11], les agglutinines anti-staphylococciques du sérum de cheval seraient extrêmement variables qualitativement et quantitativement, ce qui influencerait les résultats. Aussi, il faudrait opérer avec un mélange de plusieurs sérums.

En fait, pour Burdin, qui a expérimenté trois sérums différents, les variations sont minimes et ce test est très intéressant. Cependant, il ne faut pas lui accorder une valeur absolue. En effet, si toutes les souches positives au test de Dolman se sont montrées positives au test de Slocum et Linden, certaines qui avaient été négatives au « Kitten test », étaient encore positives au sérum de cheval. Il conclut donc que « toute souche donnant une agglutination inférieure au 1/160 peut être entérotoxique. Mais l'utilisation exclusive de ce test ne permet pas de trancher la question. » Il permettrait en somme seulement d'éliminer les staphylocoques non entérotoxiques.

### II. - **Travaux personnels.**

Nous avons vu, à propos de chacun de ces tests, les critiques qui ont été faites et combien les opinions sont partagées en ce qui concerne leur valeur.

Le « Kitten test » paraît tout de même être le plus sûr, mais le chat n'est pas un animal d'expérience facile à manipuler et on ne peut demander à un laboratoire non spécialisé d'avoir à tout moment des chatons de 300 g pour effectuer un test de Dolman.

C'est pour cette raison que nous avons pratiqué le test de la grenouille.

D'autre part, nous avons pratiqué aussi le test de Slocum et Linden, tous les auteurs étant d'accord pour lui reconnaître une certaine valeur.

a) *Test de la grenouille.*

La grenouille est un animal facile à manipuler, mais nous nous sommes heurté à des difficultés pour nous procurer des animaux parce que, d'une part, la saison n'était pas propice (octobre-novembre), et parce que, d'autre part, une épidémie a sévi dans le laboratoire qui nous les procurait. C'est pour cette raison que nous n'en avons injecté que 14.

Ce test demande la préparation de la toxine. Pour cela, nous avons choisi la méthode préconisée par Mercier. Nous avons mis nos souches de staphylocoque en culture dans du bouillon pendant sept jours en présence de gaz carbonique. Le septième jour, nous avons centrifugé le bouillon à 6.000 tours pendant une demi-heure. Le centrifugat a été prélevé et chauffé vingt minutes à 100° pour détruire les hémolysines alpha et bêta. Le bouillon ainsi traité a été injecté non dilué dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille à la dose de 1 $cm^3$.

Jamais nous n'avons observé de choc, jamais de réaction dans les premières minutes (les grenouilles ne sont pas sensibles aux protéines et ne font pas de choc protéinique, mais sont au contraire très sensibles aux électrolytes).

Nos grenouilles étaient de l'espèce *Rana esculenta*, qui, tout en étant très valable d'après Pisu, n'est peut-être pas l'espèce la plus sensible.

Après l'injection, nous avons observé les grenouilles pendant quatre à cinq heures. Pour certains auteurs, il faudrait sept heures d'observation. En fait, lorsque nous avons eu des réactions, elles se sont produites pendant la première heure. Il n'y a jamais eu rien de plus dans les trois ou quatre heures suivantes.

Sur nos 14 grenouilles, 4 seulement ont présenté quelques manifestations dont le début se situe de vingt à quarante minutes après l'injection. Elles ont toujours été plus discrètes que celles décrites par Robinton et par Mercier, mais plus marquées que celles observées par Burdin. Cependant, elles ont toujours été assez nettes et identiques dans les 4 cas: bâillements répétés, gonflement de l'abdomen, rejet de mucus en abondance, frottement de l'abdomen avec les pattes postérieures et de la tête avec les membres antérieurs de façon énergique et répétée, enfin, rétraction des globes oculaires. Tout ceci durait environ dix minutes et s'arrêtait alors que l'animal continuait à baver encore un quart d'heure environ, puis on n'observait plus rien et les grenouilles étaient toujours en vie quelques jours après l'injection. Quant aux autres grenouilles, elles n'ont eu leur comportement modifié en rien après la piqûre de ce qu'il était antérieurement.

Nous verrons plus loin dans quel cas nous avons eu des résultats positifs et ce que l'on peut conclure de leur valeur. Mais de toute façon, l'interprétation de ce test ne nous a pas paru difficile ni douteuse. Les réactions sont peut-être plus importantes avec d'autres espèces de grenouilles et le peu de résultats positifs est peut-être en rapport avec le fait que nous étions en hiver et que la faculté réactionnelle des grenouilles est à ce moment-là diminuée, comme le souligne Eddy.

b) *Test de Slocum et Linden.*

Nous avons pratiqué également sur ces 14 mêmes souches et sur trois supplémentaires, le test d'agglutination au sérum de cheval. Celui-ci se fait, nous le rappelons, avec la souche de staphylocoques elle-même et non pas avec la toxine.

Nous avons émulsionné dans de l'eau physiologique une culture de vingt-quatre heures sur gélose du staphylocoque à étudier. L'émulsion a été ajustée pour que sa

densité soit comparable au photomètre à celle utilisée pour le séro-diagnostic de WIDAL, ou encore pour réaliser une opacité telle qu'on puisse juste lire les caractères d'imprimerie à travers le tube contenant l'émulsion.

Puis nous avons effectué des dilutions de sérum de cheval en eau physiologique : 1/20, 1/40, 1/80, 1/120, 1/160, 1/240, 1/320, 1/480. Le tube critique étant celui contenant la dilution au 1/160, nous avons effectué entre lui et le 1/80 d'une part, et le 1/320 d'autre part, des dilutions intermédiaires, le 1/120 et le 1/240.

A 0,5 cm³ de chacune de ces dilutions, nous avons ajouté 0,5 cm³ de l'émulsion de staphylocoque et les tubes ont été placés vingt-deux heures à 37°. Au bout de ce laps de temps, la lecture est comparable à celle d'un séro-diagnostic banal.

Nous avons obtenu les résultats suivants : 9 fois le test a été positif, c'est-à-dire que nous avons eu une agglutination à un taux inférieur ou égal au 1/160. 8 fois le test a été négatif avec des agglutinations supérieures au 1/160.

| N° Souches | — Agglut. | N° Souches | Agglut. |
|---|---|---|---|
| 62 | — 1/80 | 71 | — 1/480 |
| 63 | — 1/160 | 72 | — 1/480 |
| 64 | — 1/20 | 80 | — 1/480 |
| 75 | — 1/40 | 81 | — 1/480 |
| 77 | — 1/120 | 85 | — 1/480 |
| 78 | — 1/20 | 86 | — 1/240 |
| 79 | — 0 | 87 | — 1/480 |
| 82 | — 1/120 | 88 | — 1/240 |
| 89 | — 1/120 | | |

c) *Comparaison des résultats.*

Sur les souches 81, 88 et 89 le test de Robinton n'a pu être fait. Il nous reste donc : 14 résultats pour les deux tests.

A nos quatre tests positifs sur la grenouille correspondent quatre tests de Slocum et Linden positifs. Mais ce dernier s'est montré cinq fois positif, alors que le premier était négatif.

Il faut admettre, ou bien que le test de Robinton est en défaut, ou bien que le test de Slocum et Linden est positif alors que les staphylocoques ne sont pas entérotoxiques. Nous sommes, dans cette conclusion, tout à fait en accord avec celle de Burdin, mais il est aussi possible que le test de la grenouille ne se soit pas montré très sensible.

En somme, nos résultats sur les tests pratiqués nous autorisent à penser que les souches 62, 64, 77 et 82 sont entérotoxiques, cependant, vu les doutes émis sur la valeur de ces tests, nous restons très réservé sur nos conclusions et les conséquences à tirer de ces faits.

Si nous comparons maintenant nos résultats concernant le pouvoir pathogène des staphylocoques et ceux concernant l'entérotoxine, nous voyons que nos quatre staphylocoques entérotoxiques (62, 64, 77 et 82) sont tous pathogènes. Sur les six qui ont seulement le test de Slocum et Linden positif, deux (63 et 75) sont pathogènes. Les autres (81, 89, 78, 79) ne le sont pas. Cette remarque a son intérêt car si, pour Richou et la plupart des auteurs, tout staphylocoque entérotoxique est pathogène, ce n'est pas l'opinion de Burdin, qui pense au contraire qu'un staphylocoque saprophyte peut être entérotoxique.

Quant à nous, si nous ne pouvons affirmer que nos quatre souches de staphylocoque non pathogène, ayant un test de Slocum et Linden positif, sont entérotoxiques, nous pouvons constater cependant que les quatre autres souches positives aux deux tests sont aussi pathogènes.

## POUVOIR ENTEROTOXIQUE

| | 62 | 63 | 64 | 71 | 72 | 75 | 77 | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 | 85 | 86 | 87 | 88 | 89 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pouvoir pathogène ..... | P | P | P | P | S | P | P | S | S | P | S | P | S | P | P | S | S |
| Test de Slocum ..... | + | + | + | — | — | + | + | + | + | — | + | + | — | — | — | — | + |
| Test de Robinton ..... | + | — | + | — | — | — | + | — | — | — | | + | — | — | — | | |

## CHAPITRE IV

# ETUDE STATISTIQUE DES STAPHYLOCOQUES PATHOGENES ISOLES DES COPROCULTURES

Après avoir déterminé le pouvoir pathogène des staphylocoques isolés par coproculture et après avoir recherché s'ils étaient ou non entérotoxiques, nous allons maintenant faire une étude statistique en comparant nos résultats avec les données cliniques, mais auparant, nous allons rappeler les travaux faits à ce sujet par différents auteurs.

### A. - Travaux antérieurs.

Si l'on excepte les toxi-infections alimentaires à staphylocoque et les entérites à staphylocoque consécutives aux traitements par les antibiotiques, il ne reste que peu de travaux sur les diarrhées à staphylocoque.

#### 1° Chez le nourrisson :

La littérature est encore assez riche. Dans sa thèse de Bordeaux, en 1954, Estrade [47] fait une recherche systématique du staphylocoque dans les selles du nourrisson et trouve 83 % de coprocultures positives pour ce germe, en milieu hospitalier, et 57,8 % dans une consultation de diététique, donc en milieu familial.

R. Turpin, J. Pillet, J. Calmels et Mme J. Pillet [123] ont cherché à isoler les staphylocoques au niveau des

voies respiratoires et digestives des nourrissons présentant ou non des staphylococcies. Ils ne donnent pas de statistique globale, mais, sur 201 souches obtenues, 140 se montrent pathogènes. Etudiant les caractères de ces souches, ils ne trouvent pas de différence entre les germes prélevés chez les enfants en bonne santé et ceux isolés de lésions staphylococciques : ce fait est intéressant à noter. Enfin, la même souche isolée dans les voies respiratoires d'une part, et les voies digestives d'autre part, présente la même sensibilité aux antibiotiques, ce qui n'est pas l'avis de tous les auteurs, puisque, pour certains, les germes provenant de l'intestin seraient plus résistants que ceux d'une autre région.

La staphylococcie digestive chronique a été signalée chez l'enfant par Pierret [94], et Traissac [122], en 1952, en a présenté cinq observations : deux chez le nourrisson et trois chez l'adulte.

2° **Chez l'adulte :**

Girard M., Fraisse H. et Simon R. [57] écrivent en 1954 : « On sait que les staphylocoques ne se trouvent pas dans l'intestin d'un sujet normal. » Mais il peut y avoir des porteurs de germes saprophytes ou virulents ne présentant aucune manifestation clinique.

Janbon, Bertrand, Roux et Salvaing [63], étudiant les manifestations digestives au cours des traitements par la Terramycine, font un tableau de la flore microbienne intestinale avant et pendant le traitement : sur 100 examens, ils trouvent une seule fois des staphylocoques pathogènes, avant traitement.

Burdin [9], dans sa thèse, en trouve 24 sur 70 coproscultures, soit 30 %, et Buttiaux et Mlle Brogniart [12] en isolent 12 sur 38, soit environ 31 %.

Enfin, Lintz [78] envisage un peu différemment le problème. En étudiant les selles de 90 malades atteints d'entérite et non, comme les précédents, de malades de

toutes sortes, il trouve du staphylocoque dans 38 % des cas. Mais il faut noter que sur les 34 malades porteurs de staphylocoques, il y avait :

— 7 adultes,
— 12 enfants de 6 mois à 15 ans,
— 15 enfants de moins de 6 mois,

tandis que sur les 36 entéritiques ne présentant pas de staphylocoque, il y avait :

— 9 adultes,
— 22 enfants de 6 mois à 15 ans,
— 25 enfants au-dessous de 6 mois,

donc, chez l'adulte, sur 16 diarrhéiques, 7 ont du staphylocoque dans les selles, soit 43 %.

Ainsi, nous voyons que la plupart des auteurs sont d'accord pour trouver du staphylocoque dans les selles dans environ 30 % des cas, et si Girard, Fraisse et Simon nient la présence habituelle du staphylocoque dans l'intestin d'un sujet normal, ils admettent cependant l'existence de porteurs de germes.

Signalons enfin une statistique très récente de Scott T.J., Young R.M. et Fanger H. [109] qui donne des chiffres inférieurs à toutes celles publiées jusque-là : sur 220 malades entéritiques, 14 avaient comme germe prédominant un staphylocoque, et chez 11 d'entre eux, les troubles intestinaux ont pu être attribués à un traitement antibiotique.

D'autre part, chez 110 sujets sains, on n'a trouvé que de rares staphylocoques chez un petit nombre d'entre eux.

### B. — Statistiques personnelles.

Nous avons limité notre étude à la recherche du staphylocoque pathogène dans les syndromes intestinaux de l'adulte, éliminant les gastro-entérites du nourrisson, beaucoup mieux connues.

Chez l'adulte, nous avons laissé de côté les toxi-infec-

tions alimentaires et les syndromes intestinaux post-mycothérapiques où le rôle du staphylocoque est indiscuté, pour nous attacher surtout aux diarrhées de caractère subaigu ou chronique.

Nous avons ainsi recueilli 100 selles que l'on peut diviser en deux lots, d'après leur origine : le premier, comprenant 60 selles, provient de toutes les malades hospitalisées dans le Service des maladies infectieuses de l'Hôpital Pellegrin dans les derniers mois du premier semestre 1955 pour des affections très diverses : maladies infectieuses, hémopathies, diabète, affections digestives et pulmonaires. Il s'agit de selles recueillies de façon systématique.

Le deuxième lot, comprenant les 40 autres, est constitué par les selles envoyées au Laboratoire du Docteur Servantie, à l'Hôpital Saint-André, dans le début du deuxième semestre 1955. Nous les avons aussi étudiées systématiquement, mais le fait qu'un examen microscopique des matières fécales ou une coproculture soient demandés implique déjà un certain choix. Effectivement, il y avait plus souvent que dans le premier cas des selles diarrhéiques, mais il y en avait aussi envoyées pour recherche de parasites, de kystes amibiens, de streptocoques hémolytiques chez les Oslériens ou des malades suspects d'endocardites, sans parler des coprocultures systématiques au cours des fièvres ne faisant pas leur preuve.

Si donc, il fallait signaler cette différence entre les deux origines de nos prélèvements, nous pensons quand même pouvoir considérer que nos coprocultures ont été faites d'une façon globale, sans préjuger de l'état pathologique. Cependant, nous donnerons des chiffres séparés pour les deux groupes de selles.

Sur nos 100 coprocultures, nous avons isolé 33 staphylocoques pathogènes se répartissant ainsi :

— 19 dans le premier lot, soit 31 % ;

— 14 dans le deuxième lot, soit 35 %.

Parmi les 100 selles, 37 etaient des selles diarrheiques :

— 15 dans le premier lot, dont 8 contenaient du staphylocoque, soit 53 % ;

— 22 dans le deuxième lot, dont 6 contenaient du staphylocoque, soit 27 %.

La difference de provenance des deux groupes de selles explique en partie le plus grand pourcentage de selles diarrheiques sans staphylocoque dans le deuxième cas par rapport au premier.

Les 63 selles normales se répartissent en :

— 42 dans le premier lot, dont 11 contenaient du staphylocoque, soit 26 % ;

— 21 dans le deuxième lot, dont 8 contenaient du staphylocoque, soit 38 %.

Si nous considerons les resultats globaux pour mieux les comparer, nous constatons que :

— 37 % des selles diarrhéiques,

— 30 % des selles normales,

contiennent du staphylocoque.

D'autre part, sur 33 selles contenant du staphylocoque, 14 etaient diarrhéiques et 19 etaient normales

Enfin, les 21 souches pour lesquelles nous avons étudie le pouvoir entérotoxique étaient prelevees chez 12 malades diarrhéiques et 9 sujets non diarrhéiques.

— Sur les 12 selles diarrhéiques, nous avons trouvé 2 staphylocoques entérotoxiques ;

Sur les 9 selles non diarrhéiques, nous avons trouvé 2 staphylocoques entérotoxiques.

Quelles conclusions pouvons-nous en tirer ?

1° C'est d'abord la frequence relative du staphylocoque dans les selles : 33 %.

Nous avons obtenu a peu près le même pourcentage que les auteurs que nous avons cités pour leurs statistiques faites chez l'adulte Chez le nourrisson, au contraire ces taux étaient beaucoup plus eleves. Par contre,

Scott T.J., Young R.M. et Fanger H. donnent des chiffres très inférieurs.

2° La présence dans un grand nombre de cas de staphylocoques pathogènes sans aucune manifestation intestinale : 30 %.

3° Le peu de différence entre le pourcentage des selles contenant du staphylocoque chez des individus normaux ou du moins porteurs d'une affection autre qu'intestinale et chez ceux présentant une diarrhée chronique.

4° On ne peut tirer aucune conclusion sur le rôle de l'entérotoxine dans les diarrhées chroniques à staphylocoques, vu le petit nombre de cas. Cependant, ces résultats nous incitent à penser qu'il n'est pas très important ou que les tests utilisés ne donnent pas d'indications suffisamment valables sur le pouvoir entérotoxique des souches de staphylocoque.

5° Nous n'avons noté aucune variation saisonnière dans nos résultats, comme le signalent certains auteurs, bien que nos prélèvements aient été répartis sur toute l'année.

En somme, la présence fréquente de staphylocoques pathogènes dans les selles d'individus indemnes de toute affection intestinale, empêche de conclure avec certitude à la responsabilité de ce germe lorsqu'on le rencontre dans des syndromes diarrhéiques.

## COMPARAISON DU POUVOIR PATHOGENE ET ENTEROTOXIQUE AVEC LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

| Souche | Pouvoir Pathogène | Pouvoir Entérotoxique | Diarrhée |
|---|---|---|---|
| 1 | P | | + |
| 2 | O | | − |
| 3 | P | | − |
| 4 | S | | − |
| 5 | O | | − |
| 6 | O | | − |
| 7 | P | | − |
| 8 | S | | − |
| 9 | S | | − |
| 10 | P | | + |
| 11 | S | | − |
| 12 | S | | − |
| 13 | S | | − |
| 14 | S | | − |
| 15 | S | | − |
| 16 | P | | + |
| 17 | O | | + |
| 18 | S | | − |
| 19 | S | | − |
| 20 | S | | − |
| 21 | O | | − |
| 22 | S | | − |
| 23 | S | | − |
| 24 | O | | − |
| 25 | P | | + |
| 26 | P | | + |
| 27 | S | | − |
| 28 | S | | − |
| 29 | S | | − |
| 30 | P | | − |
| 31 | S | | − |
| 32 | S | | − |
| 33 | P | | + |
| 34 | S | | − |
| 35 | O | | − |
| 36 | P | | − |
| 37 | S | | − |
| 38 | S | | − |
| 39 | P | | + |
| 40 | O | | + |
| 41 | S | | − |
| 42 | S | | + |
| 43 | S | | + |
| 44 | S | | − |
| 45 | S | | − |
| 46 | S | | − |
| 47 | O | | − |
| | S | | |

| Souche | Pouvoir Pathogène | Pouvoir Entérotoxique | Diarrhée |
|---|---|---|---|
| 48 | P | | — |
| 49 | S | | — |
| 50 | P | | — |
| 51 | S | | — |
| 52 | S | | — |
| 53 | S | | — |
| 54 | P | | + |
| 55 | S | | — |
| 56 | S | | — |
| 57 | O | | — |
| 58 | P | | + |
| 59 | P | | + |
| 60 | O | | + |
| 61 | S | | + |
| 62 | P | | + |
| 63 | P | + | — |
| 64 | P | + | — |
| 65 | O | | — |
| 66 | O | | — |
| 67 | O | | — |
| 68 | S | | + |
| 69 | O | | + |
| 70 | S | | — |
| 71 | P | — | + |
| 72 | S | — | — |
| 73 | O | | — |
| 74 | O | | + |
| 75 | P | ± | + |
| 76 | S | | — |
| 77 | P | + | — |
| 78 | S | ± | + |
| 79 | S | ± | + |
| 80 | P | — | + |
| 81 | S | ± | — |
| 82 | P | + | + |
| 83 | P | | + |
| 84 | O | | + |
| 85 | S | — | — |
| 86 | P | | + |
| 87 | P | — | — |
| 88 | S | | + |
| 89 | S | ± | — |
| 90 | S | | + |
| 91 | S | | + |
| 92 | P | | — |
| 93 | O | | + |
| 94 | P | | — |
| 95 | S | | + |
| 96 | S | | — |
| 97 | S | | — |
| 98 | S | | — |
| 99 | O | | + |
| 100 | S | | + |

## CHAPITRE V

# ROLE DES STAPHYLOCOQUES PATHOGENES ISOLES DANS LES SYNDROMES DIARRHEIQUES

L'existence fréquente de syndromes intestinaux subaigus ou chroniques accompagnés parfois de signes généraux : asthénie, anorexie, fièvre, et dans lesquels la coproculture, souvent systématique, met en évidence un staphylocoque pathogène, nous a conduit à étudier de plus près cette question.

A. - **Voici quelques-unes des observations que nous avons eu l'occasion de rencontrer :**

OBSERVATION N° I
*Souche n° 16*

Mme R... était hospitalisée au mois de janvier 1955 dans le Service des Maladies infectieuses pour une gangrène diabétique. Son diabète était parfaitement équilibré et sa gangrène en voie de guérison quand, en février, elle présenta une diarrhée. Celle-ci durait depuis plusieurs jours lorsqu'on pratiqua une coproculture. Elle se révéla être positive au staphylocoque doré pathogène. Comme traitement, elle reçut 1 g de Tétomycine pendant trois jours et sa diarrhée disparut.

Une nouvelle coproculture ne put être faite, la malade ayant quitté le Service assez brusquement.

Ajoutons que la malade, avant son épisode diarrhéique, ne recevait comme traitement que son Insuline journalière.

### Observation n° II

*Souche n° 26*

Mme N... était une autre diabétique entrée dans le coma et rééquilibrée par la suite. Au moment où elle s'apprêtait à quitter le Service, elle présenta aussi un épisode diarrhéique.

La coproculture faite, comme la précédente, sur milieu de Chapman mit en évidence un staphylocoque doré qui s'avéra être pathogène. Elle reçut de la Tifomycine et du Vivacidol et sa diarrhée disparut tandis qu'une nouvelle coproculture pratiquée se montrait négative.

Disons tout de suite que ces deux observations et une troisième assez semblable nous avaient fait nous demander s'il n'y aurait pas plus souvent chez les diabétiques que chez les autres individus, des staphylocoques dans l'intestin.

Ceci ne serait pas tellement étonnant, vu la facilité bien connue avec laquelle ces malades font des staphylococcies. Mais, en réalité, il s'agissait de trois malades bien équilibrées (régime et Insuline) et, d'autre part, nous avons eu l'occasion par la suite de faire d'autres coprocultures chez des diabétiques qui ont été fréquemment négatives. Le pourcentage était finalement à peu près le même que pour les autres malades.

En fait, les dix diabétiques que nous avons réunis parmi nos cent cas ne nous permettaient pas de conclure de façon valable et il semble qu'il y ait là une question intéressante à étudier, en particulier.

### Observation n° III

*Souche n° 54*

Mme C... entre dans le Service au moment où nous avions commencé les coprocultures systématiques. Chez elle, on ne trouva pas de staphylocoque pathogène, mais seulement un staphylocoque saprophyte coagulase négative.

Elle était porteuse d'une maladie de Bouillaud et recevait comme traitement A.C.T.H. et Salicylate de Soude.

Un mois et demi après le début de son hospitalisation, ses selles devinrent diarrhéiques, une nouvelle coproculture fut alors pratiquée et elle mit cette fois en évidence un staphylocoque doré, virant le milieu de Chapman, coagulant le plasma de lapin et hémolysant la gélose au sang de lapin.

Comme traitement, elle reçut seulement des ampoules de Vivacidol et sa diarrhée s'arrêta. Une troisième coproculture pratiquée fut alors négative.

### Observation n° IV

*Souche n° 58*

Mme D... était hospitalisée Salle 7, à l'Hôpital Saint-André, pour une crise d'entéro-colite muco-membraneuse. Ses selles, liquides, contenaient des staphylocoques pathogènes.

Pour elle, comme pour d'autres malades, nous n'avons pas pu suivre de plus près le traitement et l'évolution, et nous avons dû nous contenter de connaître la coexistence du syndrome avec la staphylococcie intestinale.

### Observation n° V

*Souche n° 59*

Mlle G... présentait un tébricule à 38° depuis une semaine avec des selles liquides et fréquentes lorsqu'elle fut hospitalisée Salle 6. En raison de ses antécédents pulmonaires, on soupçonnait une tuberculose, et, pendant les quelques jours nécessaires aux divers examens biologiques et radiologiques, tout rentra dans l'ordre.

D'ailleurs tous ses examens s'avérèrent négatifs et elle quitta le Service sans diagnostic précis, ni traitement.

Mais la coproculture sur milieu de Chapman avait, là encore, montré la présence d'un staphylocoque pathogène.

### Observation n° VI

*Souche n° 75*

M. G... était hospitalisé en juillet-août 1955 pour un urticaire généralisé, fébrile, durant depuis deux ans et évoluant par poussées accompagnées de grands clochers thermiques à 40°. Toutes les hémocultures pratiquées furent négatives et aucune étiologie précise ne put être donnée à cette affection. Le malade reçut de très nombreuses thérapeutiques : anti-histaminiques, Cortisone, antibiotiques (Pénicilline et Terramycine), sans aucun résultat, et lorsque nous fûmes amenés à pratiquer une coproculture pour selles diarrhéiques, il y avait plus d'un mois que les antibiotiques avaient été arrêtés. Nous ne pensons pas que, dans ces conditions, sa diarrhée puisse être mise sur le compte de la mycothérapie.

La diarrhée disparut d'ailleurs spontanément pendant que sa maladie antérieure persistait, inchangée.

Une nouvelle coproculture pratiquée quinze jours après la précédente montrait toujours la présence de staphylocoque pathogène.

Enfin, une troisième coproculture, un mois après, s'est révélée négative.

### Observation n° VII

*Souche n° 82*

M. C... fit un court séjour Salle 17 à la fin du mois de septembre 1955 pour une affection étiquetée « grippe intestinale ».

A son entrée, il présentait une température à 38°5 et de la diarrhée. La coproculture mit en évidence un staphylocoque doré pathogène et du colibacille.

Au bout de trois jours, la température redevint normale et la diarrhée disparut avec une thérapeutique simple, sans antibiotique.

OBSERVATION N° VIII
*Souche n° 71*

L'histoire de M. L... est un peu plus longue. Il entrait Salle 15 au mois de septembre 1955 pour une diarrhée chronique durant depuis le mois de mai.

Au mois d'août, cette affection, jusque-là isolée et bien tolérée, commença à s'accompagner d'amaigrissement (5 à 6 kg.), d'asthénie, et cette aggravation motiva son entrée à l'hôpital.

Il avait alors une anémie à 3.000.000 et une éosinophilie à 15 %. La recherche des parasites dans les selles fut négative et la radiographie de l'intestin, après transit et lavement baryté, ne montra aucune lésion organique.

Mais une coproculture sur milieu de CHAPMAN permettait d'isoler un staphylocoque pathogène, tandis qu'une coproculture sur milieu pour entéro-bactéries se montrait négative.

Comme traitement, il reçut du Vivacidol, des Vitamines (B 1, B 12, en particulier), mais jamais aucun antibiotique.

Petit à petit, l'état général s'améliora, tandis que la diarrhée persistait encore, mais lorsqu'il quitta le Service, à la fin du mois de septembre, elle avait complètement disparu.

Il ne put être fait de nouvelles coprocultures.

Outre ces huit observations, nous avons pu en réunir six autres, à peu près semblables, mais moins démonstratives.

### B. - **Interprétation des cas observés :**

Nous insistons d'abord sur le fait que nous ne considérons pas ces diarrhées forcément comme des diarrhées à staphylocoques, mais comme des syndromes diarrhéiques avec staphylocoques dans les selles. Il est en effet très difficile de prouver qu'il y a entre les deux relation de cause à effet. Nous pensons que cette relation existe, au moins dans quelques cas.

1° On est d'abord frappé par la bénignité de l'épisode diarrhéique et sa brièveté, sauf pour la dernière observation citée. Ce ne fut, en effet, jamais un syndrome suraigu comme celui des toxi-infections alimentaires, staphylococciques, mais subaigu (observations n$^{os}$ I, II, III, IV, V et VII) ou chronique (observations n$^{os}$ VI et VIII), et dans ces derniers cas, avec retentissement sur l'état général.

Dans nos observations n$^{os}$ IV, V, VII et VIII, la diarrhée motiva l'hospitalisation. Les quatre autres malades étaient traités pour une affection sans rapport avec l'appareil digestif, et, en cours d'hospitalisation, ils firent un épisode diarrhéique qui guérit sans avoir d'incidence sur la maladie antérieure.

On peut toutefois se demander si dans quelques cas cette affection intestinale, bénigne en elle-même, ne pourrait être le point de départ d'autres affections staphylococciques.

Calmette et Petit [13] avaient remarqué « l'influence prédisposante des intoxications intestinales sur les poussées furonculeuses » et que « la gastro-entérite s'accompagne souvent d'abcès multiples de la peau à staphylocoque. Le tube digestif pourrait donc, dans un certain nombre de cas, servir de porte d'entrée aux staphylocoques. » Se basant sur ces remarques cliniques, ils firent une expérimentation sur le lapin et notèrent le passage à travers la muqueuse du grêle et du gros intestin de staphylocoques pathogènes. Puis ils virent apparaître, chez ces lapins, spontanément ou après traumatisme, des lésions d'ostéomyélite.

D'autre part, Estrade [47] a remarqué que sur 18 nourrissons porteurs sains de staphylocoques intestinaux, « 16 ont présenté, dans un délai d'un an, des lésions à staphylocoque pathogène (pemphigus, pyodermites, otites ou abcès). Il apparaît donc qu'on ne porte pas toujours

impunément des staphylocoques pathogènes dans la gorge ou dans les selles. »

2° Dans les observations que nous avons étudiées, des coprocultures, après guérison du syndrome clinique, n'ont pas pu toujours être pratiquées, mais lorsque nous avons pu le faire : 3 fois elles s'étaient négativées et 1 fois elle était demeurée positive une quinzaine de jours après disparition de la diarrhée pour devenir aussi négative un mois plus tard.

Linz [78] fait des constatations semblables : chez 15 malades les coprocultures restèrent positives tant que les troubles digestifs persistèrent, et le germe disparut en même temps qu'eux. Une fois, cependant, il persistait encore quatre jours après, mais avait disparu le septième jour, après la guérison clinique.

3° L'origine de ces staphylococcies ne put jamais être mise en évidence.

On peut supposer une transmission par voie rhino-pharyngée ou digestive à partir des aliments ingérés, les toxines n'ayant pas été fabriquées en quantité suffisante pour donner la toxi-infection alimentaire typique, mais le staphylocoque entérotoxique ou non agissant par sa présence et se multipliant sur place.

Il ne semble pas qu'il y ait eu de contamination dans les quatre premiers cas, pas plus d'ailleurs que dans les quatre autres déjà hospitalisés depuis quelque temps quand le prélèvement fut fait, car ces staphylococcies digestives restèrent des cas isolés dans les salles où elles se trouvaient.

Signalons enfin que dans aucun cas, les malades n'étaient porteurs de staphylococcies externes (furoncles par exemple). D'ailleurs, la présence d'une staphylococcie quelconque n'implique pas forcément l'élimination de staphylocoque dans les selles ; et si nous en avons trouvé au cours d'une septicémie post-partum, nous avons eu

aussi des coprocultures négatives sur milieu de Chapman chez un malade porteur d'une staphylococcie pulmonaire et chez un autre ayant une septicémie à staphylocoque.

### C. - Le staphylocoque est-il responsable ?

Quelle que soit son origine, la présence de ce staphylocoque au niveau de l'intestin nous pose le problème de savoir si sa coexistence avec le syndrome diarrhéique est une coïncidence ou si on peut le considérer comme responsable de ce syndrome.

1° La première chose à faire était de savoir si ce germe était ou non pathogène, et c'est pour cette raison que nous avons pratiqué sur lui les différents tests dont nous avons parlé :

— Sur les 60 premières souches : fermentation du mannitol, coagulase et hémolysine alpha. Seules ont été reconnues comme responsables possibles celles pour lesquelles les trois tests furent positifs.

— Sur les 40 autres, outre ces trois tests, nous avons recherché l'hémolysine bêta et le pouvoir nécrotique sur le lapin. Là aussi, nous n'avons considéré comme pathogènes, et donc éventuellement en cause, que les germes pour lesquels trois au moins de ces tests furent positifs.

Ayant déterminé que ces staphylocoques étaient pathogènes, nous avons établi par le fait même qu'ils fabriquaient des toxines nécrosantes et hémolytiques et si un assez grand nombre de staphylocoques en sécrète au niveau de l'intestin, il est possible de voir des altérations de la muqueuse intestinale pouvant déterminer des syndromes entéritiques.

D'autre part, nous avons recherché si ces staphylocoques produisaient ou non une entérotoxine. En effet, on rend celle-ci responsable des toxi-infections alimentaires et des entérocolites consécutives au traitement par les antibiotiques et, dans ces derniers cas, on observe parfois des

manifestations subaiguës ou même chroniques tout à fait analogues à celles que nous avons décrites.

Peut-être pourrait-elle être en cause dans les diarrhées chroniques avec staphylocoque, sans étiologie précise.

2° Nous avons ensuite comparé les résultats trouvés avec les données cliniques.

Tout aurait été fort simple si nous avions trouvé, d'une part, des diarrhées avec staphylocoque pathogène, et, d'autre part, des diarrhées sans staphylocoque ou avec des staphylocoques saprophytes. Mais nous avons trouvé aussi des staphylocoques pathogènes dans les matières fécales de sujets n'ayant aucun trouble digestif. C'est le cas de Mme G..., hospitalisée Salle 7, pour une maladie d'Osler.

Ses selles furent envoyées au laboratoire pour une recherche de streptocoque avant tout traitement. Elles furent en même temps ensemencées sur gélose au sang et sur milieu de Chapman. Sur ce milieu on isola un staphylocoque (souche 63) fermentant le mannitol, coagulant le plasma, fabriquant des hémolysines alpha et donnant chez le lapin un abcès au point d'inoculation.

Il y avait, semble-t-il, tout ce qu'il fallait pour donner une entérite staphylococcique ; au contraire, la présence de ce germe était parfaitement tolérée.

Cet exemple n'est pas isolé, puisque 19 fois sur 100 selles, nous avons trouvé des staphylocoques pathogènes sans aucun trouble digestif et 14 fois seulement la présence de ce germe s'accompagnait de modifications du transit intestinal.

En ce qui concerne le pouvoir entérotoxique, nous avons isolé aussi des staphylocoques entérotoxiques dans des selles absolument normales. C'est le cas de l'observation précédente (souche 63), mais aussi des souches 64 et 77.

Cependant, dans quelques cas de selles diarrhéiques

nous avons trouvé des staphylocoques pathogènes entérotoxiques (souche 62 et 82).

En somme, on ne peut pas dire non plus que parce qu'un staphylocoque est entérotoxique, il est la cause de la diarrhée puisqu'il existe des staphylocoques entérotoxiques dans les selles ne s'accompagnant d'aucun trouble intestinal.

Notre statistique, ne portant que sur 100 cas, doit être prudente. Cependant, il semble bien que de la mise en évidence d'un staphylocoque pathogène et même entérotoxique, dans les selles d'un diarrhéique, on ne puisse conclure à une diarrhée à staphylocoque. Mais ce n'est pas parce que nous ne pouvons en faire la preuve que cette responsabilité n'existe pas.

Linz conclut de même : « En somme il existe quelques raisons de penser que les entérites étudiées dans la présente note sont provoquées par le staphylocoque pyogène. La démonstration n'est cependant pas complète. En effet : 1° ces entérites ne semblent pas se distinguer cliniquement d'autres entérites dites non spécifiques ; 2° la preuve que les souches isolées sont capables d'occasionner des entérites n'est pas apportée. »

### D. - **Conditions qui peuvent influencer le déclenchement de manifestations pathologiques.**

Il est possible que le staphylocoque pathogène puisse être toléré dans les voies digestives, mais que dans certaines conditions il détermine des troubles.

Il peut s'agir de conditions dues :

1° Au terrain sur lequel il évolue ;

2° A la virulence du germe lui-même, c'est-à-dire, son aptitude à se développer plus ou moins rapidement ;

3° A des associations avec d'autres germes exaltant son pouvoir pathogène.

1° *Le terrain.*

Le terrain des porteurs de staphylocoque a une grande importance. Il est bien connu que certains individus ont à plusieurs reprises dans leur vie des furoncles à répétition, de l'impétigo ou d'autres manifestations staphylococciques, comme si le germe trouvait chez eux un milieu particulièrement favorable ou une résistance moindre.

Les diabétiques ainsi lui offrent un terrain propice, au point que l'apparition successive de furoncles chez un sujet impose la recherche de sucre dans les urines. Nous avons vu qu'il y avait des diabétiques parmi les malades de nos observations et nous avons déjà parlé des réflexions qu'elles nous avaient suggérées.

Enfin, nous nous sommes demandés si, chez les individus à équilibre neuro-végétatif instable, des crises d'entérocolite muco-membraneuse ne pouvaient être déclenchées entre autre par ce germe. Dans une de nos observations, il s'agissait d'une malade de ce genre.

2° *La virulence du germe.*

La multiplication des staphylocoques dans l'intestin paraît être un facteur essentiel. S'il s'y développe rapidement, l'abondance des germes peut entraîner des manifestations qu'un petit nombre n'aurait pas suffi à produire.

D'après Linz, les staphylocoques ne doivent pas toujours pouvoir proliférer dans l'intestin et en ensemençant toujours une même quantité de selles on peut obtenir une culture très maigre ou, au contraire, très abondante.

Nous avons fait la même constatation, quelquefois nous avons eu une colonie unique, d'autres fois une culture recouvrant toute la gélose avec virage en masse du milieu au jaune. Nous n'avons pas noté assez systématiquement, au cours de nos ensemencements, ce caractère des cultures et nous ne pouvons en tirer aucune conclusion, mais c'est aussi un point particulier qui mérite peut-être d'être étudié.

Linz ne fait pas non plus la relation entre la culture abondante avec manifestations intestinales et culture unique avec staphylocoque bien toléré. Il se borne à constater la différence.

A part peut-être ce caractère, lié à l'abondance de la culture, rien ne nous permet de savoir si le staphylocoque isolé provient du rhino-pharynx et est de passage dans l'intestin ou bien s'il y colonise. La répétition des coprocultures mêmes, ne permet pas de trancher la question car elles peuvent être positives à plusieurs reprises, sans pour cela que le staphylocoque fasse partie de la flore intestinale. Il peut s'agir simplement de porteurs de germes rhino-pharyngés qui les déglutissent.

3° *Les associations microbiennes.*

Les staphylocoques qui à l'état normal ne prolifèrent pas dans l'intestin, peuvent peut-être trouver à un moment donné un milieu propice lié au déséquilibre de la flore intestinale.

Ceci a été décrit dans les accidents consécutifs aux traitements par les antibiotiques mais peut, sans aucun doute, se rencontrer en dehors de ces traitements.

La disparition de colibacilles, la prolifération des protéus et finalement des staphylocoques parce qu'ils sont les plus résistants et qu'ils trouvent là un milieu favorable : telles sont les modifications observées par Girard, Fraisse et Simon [57].

Duchesnay [40] a montré que des staphylocoques peu pathogènes, voyaient leur pouvoir pathogène exalté *in vitro* par leur culture en présence de protéus morts ou vivants. Ceci sans doute grâce à l'enrichissement du milieu par protéolyse.

Il n'est pas impossible que ces conditions expérimentales puissent se retrouver *in vivo*, même en dehors de tout traitement par les antibiotiques.

En dehors du protéus, d'autres germes peuvent aussi

par leur présence augmenter la virulence ou le pouvoir pathogène du staphylocoque.

A côté des observations déjà citées, deux ont retenu notre attention parce que nous y avons trouvé un staphylocoque associé à un autre germe.

### Observation n° I
*Souche n° 86*

M. J... fut hospitalisé Salle 16, à l'Hôpital Saint-André, pour un syndrome typhique. Le 2 novembre, le séro-diagnostic de Widal était négatif et la coproculture faite avant tout traitement antibiotique était négative pour les Salmonellas, mais montrait l'existence d'un staphylocoque doré pathogène.

Quelques jours plus tard, le séro-diagnostic devenait positif au 1/200 pour le bacille d'Eberth et la coproculture mettait en évidence ce même bacille et toujours le staphylocoque doré pathogène.

Sous l'effet du traitement par la Tifomycine, la température redevint normale, mais par la suite, il fit plusieurs rechutes. Le 27 novembre, il y avait encore dans ses selles le bacille typhique, le staphylocoque doré, mais aussi un protéus et un pyocyanique.

En janvier, il fit une nouvelle rechute avec hémoculture positive. En février, de nouvelles coprocultures pratiquées se montrèrent négatives pour les deux germes. Le malade quitta le Service vers cette époque.

Signalons, en passant, que le staphylocoque testé aux antibiotiques, lors de la première coproculture positive, se montrait sensible à la seule Tifomycine.

Nous n'avons pas la prétention de faire jouer au staphylocoque un rôle très important, mais nous pensons que cette association valait la peine d'être notée.

Linz signale avoir trouvé une fois associés un staphylocoque et un bacille typhique et deux fois un staphylocoque et une Salmonella Schottmulleri. Le staphylocoque

a persisté aussi longtemps que les Salmonellas et disparut avec elles.

### Observation n° II

*Souche n° 1*

Mme G... fut hospitalisée dans le Service des Maladies infectieuses au mois de décembre 1954, pour une histoire assez vague évoluant sur un terrain neuro-végétatif : asthénie, anorexie et fièvre continue autour de 38°. L'examen clinique complet fut négatif. Des radiographies assez systématiques, digestives et pulmonaires, ne montraient rien d'anormal, pas plus que les examens biologiques : analyses d'urines, séro-diagnostic, etc...

Le 12 janvier 1955, une coproculture montra la présence d'un staphylocoque doré pathogène et d'un bacille pyocyanique. Au même moment, apparut une légère diarrhée précédée de douleurs à type de coliques et accompagnée pour tout signe objectif d'une langue très saburrale avec quelques gargouillements dans la fosse iliaque droite.

Comme traitement, elle prit des ampoules de Vivacidol ; trois jours après, les manifestations intestinales disparurent et la température revint aux alentours de 37°.

Une nouvelle coproculture, le 19 janvier, était cependant encore positive pour les deux germes. Elle quitta alors le Service pour aller dans une Maison de repos.

Il est bien difficile de dire dans cette observation quel est le rôle joué par chacun de ces germes et même s'ils en ont un. Mais elle nous fait poser le problème de l'exaltation de la virulence du staphylocoque du fait de son association avec d'autres germes.

De plus, cette coproculture était le seul élément positif dans le dossier de cette malade, et ceci nous permet de signaler en passant l'intérêt de cet examen biologique, peu souvent demandé, jusqu'à ces dernières années.

Dans la plupart de nos observations, l'ensemencement

a été fait en même temps sur milieu de Chapman et sur milieu pour entérobactéries (milieu S.S. ou de Kristensen) le plus souvent, nous n'avons trouvé que du colibacille, parfois du protéus.

Nous n'avons pas étudié particulièrement cette question, mais il serait intéressant de savoir si le staphylocoque est plus souvent associé avec tel ou tel germe et si son comportement varie en fonction de ces associations, *in-vitro* et *in-vivo*.

Nous avons donc vu que des staphylocoques pathogènes, entérotoxiques ou non, pouvaient être trouvés dans des selles de sujets en bonne santé ou porteurs d'une affection quelconque, et que, par conséquent, la présence d'un staphylocoque chez un diarrhéique ne nous permettait pas d'affirmer sa responsabilité dans le syndrome.

Mais nous avons soulevé l'hypothèse que certaines conditions intervenant, il pourrait être en fait l'agent causal de diarrhées chroniques.

### E. - **Opinion de quelques auteurs sur ce sujet.**

Pour Saint-Martin [106], le staphylocoque déterminerait des gastro-entérites seulement chez l'enfant, chez l'adulte, ce germe agirait non par lui-même, mais par son entérotoxine.

Felsen [50] admet que l'on puisse déceler dans les selles des staphylocoques dorés au cours de syndromes intestinaux ; pour lui, le fait de les trouver ainsi en pleine évolution de l'affection, conjointement avec leur disparition au moment de l'entrée en convalescence, paraît assez probant du point de vue signification étiologique.

Floch [53] écrit aussi : « Pour nous, à côté de l'intoxication alimentaire staphylococcique bien connue, existe une entéro-infection à staphylocoque comme existent des entéro-infections à salmonellas, shigellas, à bacilles protéus, à pyocyaniques, entérocoques, etc... L'aspect clinique

est celui d'une entéro-infection fébrile durant quelques jours ; la constatation de selles anormales (aspects divers, souvent diarrhéiques ou dysentériformes) ne s'accompagne pas en règle générale de signes d'intoxication. »

D'après lui, « Ces entéro-infections primitives se rencontrent surtout chez les enfants et les nourrissons, mais peuvent aussi se rencontrer chez l'adulte. Dans ce cas le germe pathogène se développe dans l'intestin où il a pu être introduit par un aliment souillé mais trop peu riche en entérotoxine, prélablement à l'ingestion, pour provoquer un véritable empoisonnement alimentaire. »

Enfin, nous avons déjà vu l'opinion de Linz qui conclut à la possibilité d'entérites à staphylocoque sans qu'une preuve bien précise puisse être apportée.

Ainsi, nous pensons, comme les différents auteurs que nous venons de citer, que l'entérite chronique à staphylocoque existe. Elle est sûrement moins fréquente chez l'adulte que chez l'enfant, mais il faut aussi remarquer qu'elle a été moins étudiée chez lui que chez ce dernier parce que, d'une part, elle peut passer inaperçue, étant parfois très bénigne, et, d'autre part, parce que des coprocultures ne sont pas toujours pratiquées.

Mais le problème de savoir reconnaître dans un cas particulier si le staphylocoque est en cause est plus difficile à résoudre.

Nous ne pensons pas trop nous avancer en disant que si, dans un syndrome intestinal, toutes les causes organiques, parasitaires et microbiennes autres étant éliminées, on a pour tout résultat positif une coproculture montrant un staphylocoque pathogène, ce germe en est le responsable.

Il est important d'établir son pouvoir pathogène avec certitude, mais quant à la détermination de son pouvoir entérotoxique par les différents tests que nous avons cités, elle nous paraît avoir beaucoup moins de valeur.

En ce qui concerne le traitement de ces entérites staphylococciques, il ne semble pas que l'emploi des antibiotiques doive être fait systématiquement.

En effet, le plus souvent, il s'agit de syndromes assez bénins qui, nous l'avons vu, peuvent guérir spontanément ou à la suite de thérapeutiques mineures : Vivacidol, Ultra-levure, Vitamines.

Ce n'est que lorsque cette diarrhée devient chronique avec troubles de l'état général plus ou moins importants, que l'on peut discuter de l'opportunité d'un traitement par les antibiotiques.

Il est évidemment préférable de tester la sensibilité du germe aux différents antibiotiques et, si on a le choix entre plusieurs, il vaut mieux ne pas employer l'Auréomycine ou la Terramycine qui ont déjà tendance à déséquilibrer la flore intestinale.

Si le germe n'a pas été testé, on peut essayer plusieurs antibiotiques, soit la Tifomycine, car elle semble être la plus active et elle donne peu d'accidents digestifs, soit encore l'Erythromycine pour laquelle il n'y a pas encore trop de staphylocoques résistants et qui, sans action sur les germes Gram négatifs, ne détruit pas, en principe, les entéro-bactéries.

Mais il faut se méfier aussi de ce que Brisou [8] a appelé « la chronicité par microbisme sélectionné et substitué », la suppression du staphylocoque par un antibiotique n'entraînant pas la disparition des troubles du fait de la présence dans l'intestin d'un autre germe plus résistant que lui.

## CONCLUSIONS

Nous avons essayé de définir le rôle que peuvent avoir les staphylocoques isolés par coproculture au cours des syndromes diarrhéiques.

Nous avons d'abord voulu déterminer, avec certitude, le caractère pathogène de ces germes et, pour cela, nous avons effectué sur eux les tests que la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître comme les plus sûrs : culture sur milieu de CHAPMAN, production de la staphylocoagulase avec du plasma de lapin et mise en évidence de l'hémolysine alpha.

Nous n'avons considéré comme pathogènes que ceux pour lesquels les trois tests se sont montrés positifs.

Nous avons, en outre, sur quelques souches seulement, recherché l'hémolysine bêta et le pouvoir nécrotique sur le lapin.

Une partie de nos souches également a été testée aux antibiotiques et nous avons remarqué le grand pourcentage de germes résistants.

Enfin, sur quelques staphylocoques, nous avons pratiqué le test de ROBINTON et celui de SLOCUM et LINDEN, en vue de déceler le pouvoir entérotoxique, pensant que cette toxine était peut-être la cause des manifestations diarrhériques.

Mais, la présence d'un staphylocoque dans les selles n'est-elle pas de constatation banale ? Ce qui enlèverait toute valeur à sa mise en évidence dans une diarrhée.

Effectivement, si, dans 37 % des diarrhées, on trouve

du staphylocoque, ce qui permettrait de penser qu'il s'agit de diarrhées à staphylocoque, dans 30 % des selles normales, on retrouve ce même germe (dans les deux cas, il s'agit évidemment de staphylocoques pathogènes).

C'est donc une très petite différence qui empêche toute conclusion sur la responsabilité du staphylocoque dans un syndrome intestinal déterminé.

Cependant, si, bien souvent, un staphylocoque pathogène peut être present dans l'intestin sans déterminer aucune manifestation clinique pathologique, il est possible que, dans certaines conditions, il puisse en provoquer : soit qu'il trouve un terrain favorable à sa multiplication, soit que son pouvoir pathogène soit exalté par des modifications locales ou la coexistence d'autres germes.

Le problème le plus difficile à résoudre est celui de savoir dans quels cas, ces conditions intervenant, le staphylocoque est réellement en cause.

La notion de pathogénicité, nous l'avons vu, n'est pas suffisante puisqu'on retrouve des staphylocoques pathogènes aussi bien dans les selles normales que dans les selles diarrhéiques. En ce qui concerne l'entérotoxine, sa constatation n'est pas un argument de valeur puisque, nous l'avons vu aussi, des staphylocoques entérotoxiques peuvent se trouver dans des selles normales et des staphylocoques non entérotoxiques dans des selles diarrhéiques.

En fait, il s'agira souvent d'un diagnostic d'impression ou plutôt d'élimination, seule la constataion d'une collection purulente pouvant en règle générale apporter la certitude d'une staphylococcie.

Dans les cas où, avec la prudence nécessaire, le diagnostic d'entérite chronique staphylococcique sera porté, on envisagera tout d'abord un traitement simple, réservant les antibiotiques pour les diarrhées persistantes.

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire

Vu ;

Le Doyen :

R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :

Le Président :

E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :

*Bordeaux, le 7 mai 1956,*

Le Recteur d'Académie,

E. DELAGE.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Anderson K. — The effect of staphylococcal filtrates on isolated rabbit small intestine with special reference to enteretoxine strains of staphyl. pyogenes. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1953, **34**, p. 548.
2. Barber M. — *J. Path. Bact.*, 1947, **34**, n° 5, 863.
3. Bentégeat J. — Assises de la Médecine Générale Française, janvier 1955.
4. Berarducci. — *La Clinica Veterinaria*, 1950, **73**.
5. Bertrand D.-M. — Recherche sur la flore intestinale dans les diarrhées des nourrissons. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1914, **28**, 121-130.
6. Boyer J., Corre L., Mercier P., Pillet J. — Intoxication alimentaire d'origine staphylococcique. — *Presse Méd.*, 1951, **59**, n° 61.
7. Boyer J. — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1951, **29**.
8. Brisou J.-M. — Incidence de la résistance du staphylocoque aux antibiotiques. — *J. Méd. Bordeaux*, 1955, **132**, 215.
9. Burdin J.-C. — Les méthodes de mise en évidence du pouvoir entérotoxique des staphylocoques. — Thèse Méd., Nancy, 1951.
10. Burdin J.-C., de Lavergne E. & Beurey J. — Etude comparative du Kitten-test et du test de Slocum dans la recherche du pouvoir entérotoxique du staphylocoque. — *Ann. Biol. Clin.*, 1955, **13**, 336.
11. Burke & Kaplan. — *Food research Champagn.*, 1943, **8**, 243.
12. Buttiaux R. & Mlle Brogniard. — Technique de l'isolement du staphylocoque pathogène. Identification du staphylocoque entérotoxique. — *Presse Méd.*, 1947, 547.
13. Calmette A. & Petit G. — Infections staphylococciques expérimentales par les voies digestives. Passage du staphylocoque virulent à travers la muqueuse intestinale. — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, **62**, I, 149.

14. Carrère L. & Roux J. — Action de la Terramycine sur la flore intestinale du cobaye et du chat. — *Ann. Inst. Pasteur,* 1951, **91**, 352.

15. Carrère L., Roux J. & Mlle Suire. — Evolution étudiée sur deux ans de la sensibilité du staphylocoque pathogène aux antibiotiques. — *Sem. Hôp. Paris,* 1954, **23**, 1.459.

16. Chabbert Y. — Sensibilité aux antibiotiques de 700 souches de germes aérobies titrés en 1950. — *Ann. Inst. Pasteur,* 1951, **80**, 627.

17. Chabbert Y., Terrial G. & Schutzemberger M.-S. — Evolution de la sensibilité aux antibiotiques de germes isolés chez des malades de ville de 1949 à 1952. — *Ann. Inst. Pasteur,* 1953, **84**, 952.

18. Chabbert Y. — Aspect de la résistance des germes aux antibiotiques. — *Presse Méd.,* 1952, **60**, 1.683.

19. Chapman G.H. — A single culture medium for selective isolation of plasma coagulating staphyl and for improved testing of chromogenesis, plasma coagulation, mannitol fermentation and the Stone reaction. — *J. Bact.,* 1946, **51**, 409-410.

20. Chapman G.H., Berens C., Nilson E.L. & Curcio L.G. — The differenciation of pathogenic staphylococci from non Pathogenic types. — *J. Bact.,* 1938, **35**, 311.

21. Chapman G.H. & Berens E.C. — *J. Bact.,* 1935, **29**, 437.

22. Christie R. & Keagh E.V. — Physiological and serological characteristic of staphylococci of human origin. — *J. Bact. Path.,* 1940, **51**, 189.

23. Christie R. & Wilson H. — *Austral. J. Exp. Biol.,* 1941, **19**, 329.

24. Colomb & Jankale. — Une intoxication alimentaire collective due à l'entérotoxine staphylococcique. — *Sem. Hôp. Paris,* 1953, **29**, 2.923.

25. Cruickshank R. — Staphylocoagulase. — *J. Path. a Bact.,* 1937, **45**, 295.

26. Dack, Cay & Woolpert. — *J. Prev. Med.,* 1930, **14**, 167.

27. Daranyl. — *Centrabl. F. Backt.,* 1926, **99**.

28. Davidson, Dack & Cary. — *J. Inf. dis.,* 1938, **62**, 219.

29. Davidson & Dack. — *J. Inf. Dis.,* 1939, **64**, 203.

30. Dearing W.H. & Heilman F.R. — Micrococci Staphyl. enterite as complication of antibiotic-therapy. A response to erythromycin. — *Proc. Clin.,* 1953, **28**, n° 5, 121.

31. Dearing, Mayo, Heilman F.R. & Sacier. — Micrococci enterite following the use of aureomycin, of terramycin. — *Gastro-enterol.*, 1954, **26**, 38.

32. Delezenne C. — Action leucocytique des agents anticoagulants du groupe de la peptone. — *Arch. Physiol. Norm. Path.*, 1898, **10**, 508-568.

33. Delpyl & Richou R. — Sur la présence simultanée des antitoxines staphylococciques α et β d'origine naturelle dans le sérum des équidés. — *Soc. Biol.*, 1953, **147**, 991.

34. Derobert, Truffert & Navellier. — Intoxications alimentaires par le staphylocoque (entérotoxine staphylococcique). — *Ann. Méd. Lég.*, 1944, **24**, 160-166.

35. di Caprio J.M. & Rantz L.A. — Effect of Terramycin on the bacterial. flora of the bowel in the man. — *Arch. Ind. Med.*, 1950, **86**, 649-657.

36. Dolman. — *J. Immunol.*, 1938, **35**, 13.

37. Dolman. — *J. Infect. dis.*, 1954, **55**, 172.

38. Dolman & Wilson. — *Canad. Publ. health. J.*, 1940, **31**, 68.

39. Dolman. — *Canad. Publ. health. J.*, 1936, **27**, 489.

40. Duchesnay. — Accidents thérapeutiques provoqués par les antibiotiques d'origine fungique. — *Thérap.*, 1953, **8**, n° 4, 632.

41. Dudgeon C.S. & Goodby M.K. — Further observations on the staphylococci with special reference to their hemolysines and variabilitly. — *J. Hyg.*, 1930, **30**, 180-195.

42. Dulong de Rosnay C. — Diarrhées à staphylocoques. — *J. Méd. Bordeaux*, 1955, **132**, 162.

43. Dumas J. — Bactériologie Médicale, Edit. Méd. Flammarion, Paris, 1951.

44. Duncan J.T. & Walter J. — Staphylococcus aureus in the milk of nursing mothers and the alimentary canal of their infants. — *J. Hyg. Cambridge*, 1942, **42**, 474.

45. Duranti. — *Rev. Méd. vét. zoot.*, 1952, **4**, n° 3-4.

46. Eddy. — The frog test for staphylococcal enterotoxin. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1951, **78**, 131-134.

47. Estrade G. — Thèse Méd., Bordeaux, 1954, n° 94.

48. Favorite & Haumon. — *J. Bact.*, 1941, **4**, 305.

49. Felsen J. & Wolarsky W. — Epidemic diarrhea of the newborn. — *Arch. of Pediatrics New-York*, 1952, **59**, 495-512.

50. Felsen J., Lapin J. & Coll. — Staphylococci infections in

hospital, nurseries, and pediatrics wards. — *Am. J. Dis Child*, 1951, **81**, 553.

51. Fischer A.M. — The plasma coagulating properties of staphylococci. — *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1936, **59**, 393.

52. Floch H. — Intérêt pour le clinicien de l'étude bactériologique avec coproculture des dysenteries, des colites et des entérites. — *Rev. Path. Gén. comp.*, 1953, **649**, 738.

53. Floch H. — Sur l'action pathogène digestive des staphylocoques. — *Presse Méd.*, 1956, **64**, **5**, 88.

54. Gennes L. & Péret R. — Etude du taux de sensibilité des bactéries à l'érythromycine. Un procédé rapide d'étude des concentrations sanguines. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, **69**, n° 17-18.

55. Gernez-Rieux C., Buttiaux R. & Brogniart. — Toxi-infection alimentaire provoquée par le staphylocoque. — *Presse Méd.*, 1947, **55**, n° 50, 565.

56. Giovardini & Stoppa G. — *Atti Accad. Fisocr. Siena*, 1939, **7**, 44.

57 Girard M., Fraisse H. & Simon R. — *J. Méd. Lyon*, 1954, **35**, 833.

58. Goiffon R. & Goiffon B. — Signes coprologiques des diarrhées par antibiotiques. — *Presse Méd.*, 1954, **62**.

59. Hallman F.A. — Pathogenic staphylococci in the anterior nares their incidence and differenciation. — *Proc. Soc Exp. Biol. and Med.*, 1937, **36**, 789-794.

60. Hopkin E.W. & Poland Ef. — *Food Res.*, 1942, **7**, 414.

61. Husseman & Tanner E.W. — *Food. Res. Ill.*, 1949, **14**, 91.

62. Jackson & Coll. — *J. Amer. Med. Ass.*, 1952, **148**, n° 17, 1.932.

63. Janbon M., Bertrand L., Salvaing J. & Roux J. — Le syndrome cholériforme de la Terramycine. — *Montpellier Méd.*, 1952, **95**, 312.

64. Joiris E. — Mise en évidence des souches de staphylocoques entérotoxiques au cours d'intoxications alimentaires. *Acta Clin. Belge*, 1952, **7**, 213-215.

65. Joiris E. — Les intoxications alimentaires d'origine staphylococcique. — *Rev. Méd. Belge*, Liège, 1953, **8**, 11-15.

66. Jordan E O. & Burrows W. — *J. Inf. Dis.*, 1935, **57**, 121.

67. Jordan, Dack & Wolpert. — *J. Prev. Med.*, 1931, **5**, 383.

68. Jordan & Brown. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1931, **29**, 151.

69. Jordan E.O. — *J. Amer. Med. Ass.*, 1931, **97**, 1.704.

70. Julianelle L.A. — Determination of staphylococcal types by fermentation of mannite. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, **36**, 117.

71. Kelly & Dack. — *Amer. J. Public. Health*, 1936, **26**, 1.077.

72. Kourilky R. & Mercier P. — *Rev. Immunol.*, 1942, **7**, 1.953.

73. Kourilsky R., Mercier P. & Pillet J. — Détermination du pouvoir pathogène des staphylocoques. — *Ann. Biol. Clin.*, 1949, **7**, 173.

74. Kourilsky R. & Mercier P. — Etude expérimentale sur les variations du pouvoir pathogène du staphylocoque. — *Ann. Biol. Clin.*, 1940, **6**, 116.

75. Kourilsky R., Mercier P. & Pillet J. — La staphylococcie. — *Presse Méd.*, 1951, **59**, n° 21, 417.

76. de Lavergne E. & Burdin J.-C. — *Sem. Hôp. Paris*, 1955, **31**, n° 5.

77. Le Noc P. — Modification de la flore intestinale aérobie du nourrisson et du jeune enfant sous l'influence des traitements antibiotiques. — Thèse Médecine, Bordeaux, 1955, n° 227.

78. Linz R. — *Ann. Biol. Clin.*, 1953, **11**, n° 10-11, 612.

79. Lutz A., Mlle Grootten O. & Mme Witz A. — Evolution des types de résistance des staphylocoques pathogènes aux antibiotiques usuels de 1950 à 1953. — *Sem. Hôp. Paris*, 1954, n° 22, 1.402.

80. Madison R. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1935-1936, **33**, 209.

81. Marche. — Les toxi-infections alimentaires provoquées par certains staphylocoques. — *J. Méd.*, 1946, **117**, 80-88.

82. Mayoux R. Bertoye A., Carraz M. & Rebattu S.-P. — Notions nouvelles sur l'étude de la résistance des germes aux antibiotiques. — *Presse Méd.*, 1953, **61**, 1.399.

83. Mercier P., Pillet J., Mme Chabanié, Mme Orta. — Caractères biologiques des staphylocoques isolés d'intoxications alimentaires et méthodes de détection de l'entérotoxine staphylococcique. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **80**, 563.

84. Minett. — *J. Hyg.*, 1938, **38**, 623.

85. Monnier J., Levrat R. & Chevrel M. — Sensibilité du staphylocoque à quatre nouveaux antibiotiques (Erythromycine, Carbomycine, Framycétine, Bacitracine). — *Sem. Hôp. Paris*, 1954, n° 18, 1.136.

86. Monnier J., Avercy J. & Chevrel M. — Résistance croisée des staphylocoques à l'Erythromycine et à la Carbomycine. — *Presse Méd.*, 1954, **62**, 574.

87. Moustardier G., Bentégeat J. & Le Noc P. — Contribution à l'étude de la flore intestinale aérobie du nourrisson et du jeune enfant. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **90**, n° 4, 489 et 494.

88. Moustardier G., Bentégeat J. & Le Noc P. — Etude de la sensibilité aux antibiotiques de germes isolés par coproculture chez le nourrisson et le jeune enfant avant et après traitement par différents antibiotiques. — *Rev. Immunol.*, 1956 (sous presse).

89. Moustardier G., Bentégeat J. & Mme Lucquiaud Ch. — Etude de la sensibilité *in-vitro* à l'Erythromycine des germes isolés chez l'enfant. — *Rev. Immunol.*, 1956 (sous presse).

90. Mylvard & Bayliss. — *Canad. Public. Health J.*, 1936, **27**, 489.

91. Nevot A., Pantaléon J. & Rosset R. — La liquéfaction de la gélatine par le staphylocoque entérotoxique. — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1951, **115**, 324.

92. Nevot A., Brévot B., Pantaléon J. & Rosset R. — A propos de certaines intoxications alimentaires à staphylocoques observées dans la région parisienne. — *Bull. Acad. Vét. Fr.*, 1951, **24**, 151.

93. Œding P. — Examinations on penicillin resistant serologicaly homogeneous. Staphylococci isolated from human mastitis. — *Acta Path. Micr. Scand.*, 1952, **31**, 145.

94. Pierret. — La Chloromycétine dans les dyspepsies du premier âge. — *Pédiatrie*, 1951, **2**, 215.

95. Pillet J. — Sur quelques produits élaborés par le staphylocoque. — Thèse Méd., Paris, 1949.

96. Pisu I. — Biologic test in the frog for identification of entérotoxine. — *Boll. Ist. Sieroter. Milan*, 1951, **30**, 621.

97. Plastridge W.N., Weirether F.J. & Williams L.F. — Observations on staphylococci associated with bovine mastitis. — *J. Bact.*, 1936, **31**, 88.

98. Prévot A.-R. & Brygoo P.-R. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, **79**, 1.

99. Ramsay & Tracy. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1931, **28**, 390.

100. Rentchnick. — Thèse Médecine, Genève, 1954.

101. Richou R. — *Rev. Path. Gén. Comp.*, 1953, **53**, 178.

102. Richou R. — Les intoxications alimentaires de l'homme par le staphylocoque entérotoxique. — *Rev. Path. Gén. Comp.*, 1953, **53**, 368-389.

103. Rivière. — Les intoxications par des rillettes souillées de staphylocoques pathogènes entérotoxiques. — Thèse Médecine, Paris, 1951.

104. Robinton E.D. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1949, **72**, 265.

105. Rudzky E. — Problème de la coagulase. — *Sem. Hôp. Paris*, 1953, **64**, 3.281.

106. Saint-Martin M. — Les intoxications alimentaires dues au staphylocoque. — *Micro-Hebdo. Actualités de l'Institut de Microbiologie et d'Hygiène de l'Université de Montréal*, 7 avril 1948.

107. Saski & Feygin. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126**, 139.

108. Schwartz. — Thèse Médecine, Paris, 1938.

109. Scott T.J. Young R.M. & Fanger H. — Fréquence des staphylocoques pathogènes dans les entérites. — *Amer. J. Clin. Path.*, 1955, **25**, n° 11, 1.315-19.

110. Ségalove. — Staphylocoques entérotoxiques. Croissance et production. — *J. Inf. Dis.*, 1947, **81**, 228.

111. Simon. — Entérocolites graves consécutives au traitement par les antibiotiques. — Thèse Médecine, Lyon, 1954.

112. Slocum & Linden. — *Amer. J. Publ. Health*, 1939, **29**, 1.326.

113. Surgalla M.S. & Hite K.E. — *J. Inf. Dis.*, 1945, 76-78.

114. Surgalla M.S. & Hite K.E. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1946, **61**, 244.

115. Surgalla M.S., Bergdoll M.S. & Dack G.M. — Some observations on the essay of staphylococcal enterotoxin by the monkey feeding test. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 1953, **41**, 782.

116. Stone. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935-1936, **33**, 185.

117. Stone. — *Zbl. f. Backt.*, 1936, **122**, 8.

118. Thompson L. — Morphologic and cultural study of staphylococci with special reference to source. — *Amer. J. Clin. Path.*, 1932, **2**, 125-134.

119. Thompson R. & Khorazo D. — Correlated antigenic and biochimical properties of staphylococci. — *J. Bact.*, 1937, **34**, 69-79.

120. Tolentino & Bellieni. — Recherches expérimentales sur le mode d'action des entérotoxines staphylococciques. — *La Pédiatria* 1951, **59**, 309-319.

121. Tolentino. — Importance des staphylocoques dans les gastro-entérites des enfants. — *Arch. Dis. Children*, 1952, **27**, 133, 262-264.

122. Traissac F.J. — Staphylococcies. — *J. Méd. Bordeaux,* 1952, **129**, 955.

123. Turpin R., Pillet J., Calmels J. & Mme Pillet J. — Recherches sur l'individualisation du staphylocoque. Application à l'endémie staphylococcique. — *Sem. Hôp. Paris,* 1953, **29**, n° 75.

124. Vachon, Francillon & Grivet. — Entérocolite aiguë staphylococcique au cours d'un traitement par la Terramycine. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon,* 15 juin 1953.

125. Varay A. — Entérocolites à staphylocoques. Complications des traitements par les antibiotiques. — *Presse Médicale,* 1954, **62**, n° 21, 440.

126. Woolpert O.C. et Dack G.M. — *J. Inf. Dis.,* 1953, **52**, 6.